

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Facultad de Medicina
Departamento de Psiquiatría

**TRANSICIONES
DIAGNÓSTICAS
HACIA LA
ESQUIZOFRENIA**

TESIS DOCTORAL

2012

ELENA SERRANO DROZDOWSKYJ

Directores:

Jorge López Castromán

Enrique Baca García

DR. ENRIQUE BACA GARCÍA, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE PSQUIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DEL SERVICIO DE PSQUIATRÍA DE LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DIAZ

CERTIFICA QUE:

El trabajo de investigación presentado por **Dña ELENA SERRANO DROZDOWSKYJ**, titulado “TRANSICIONES DIAGNÓSTICAS HACIA LA ESQUIZOFRENIA” realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que surta los efectos oportunos, se firma la presente en Madrid a 12 de Mayo de 2012.



Enrique Baca García

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta Tesis ha sido posible gracias a la colaboración de múltiples instituciones y personas. Este proyecto representa la culminación de una trayectoria académica y personal en la que me han acompañado muchas personas con sus acertados consejos y su inestimable apoyo.

A todos ellos, mi gratitud.

Al Dr. Jorge García Castromán, director de esta Tesis Doctoral, por su apoyo, su entusiasmo inagotable y sus consejos. Esta Tesis ha representado la oportunidad de poder aprender de él "el buen hacer" científico y espero seguir haciéndolo en el futuro.

Al Dr. Enrique Baca García, codirector, su amplia experiencia en el ámbito de la investigación y su inquietud innovadora han sido fundamentales para el desarrollo de la presente Tesis. Espero contar con su experiencia, empuje y supervisión en el futuro.

Al Departamento de Teoría de la Señal de la Universidad Carlos III, y especialmente a José Miguel Leiva Murillo, ya que su colaboración ha sido imprescindible en el análisis estadístico no convencional.

A los compañeros y la dirección de los equipos de salud mental en donde se llevó a cabo este estudio, sin su asistencia nada de esto hubiera sido posible.

A los miembros del Tribunal de Tesis, ante los que me siento honrado de presentar mi trabajo. Confío en que mis méritos estén a la altura de su prestigio.

A todos los compañeros que desde que inicie mi formación, que me han transmitido la dedicación a la profesión; al Servicio de Psiquiatría de la Fundación Jiménez Díaz, al Servicio de Psiquiatría del Hospital Puerta de Hierro y al equipo del Centro de Salud Mental Reproductiva de Vancouver.

A todos los compañeros del Servicio de Psiquiatría del Hospital Puerta de Hierro y a todas las personas con las que durante mi formación como especialista en Psiquiatría he llegado a coincidir. Por todo lo que me han enseñado; por todo lo que hemos vivido y nos queda por vivir.

A mis hermanos, por los todas las inquietudes y momentos compartidos. Por su cariño y su confianza en mí.

A mis padres, por su apoyo y cariño incondicional. Por compartir *la búsqueda de mis sueños*. Sin ellos, esta Tesis no hubiera sido posible.

A Yuri y a Elvira,

**mis queridos abuelos
por su ejemplo de pasión y dedicación.**

***Porque sus biografías épicas
nunca dejen de ser fuente de inspiración.***

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	12
2	ESTADO DE LA CUESTIÓN	19
2.1	CONCEPTO DE ESQUIZOFRENIA.....	19
2.1.1	Revisión histórica	19
2.1.2	Perspectiva actual.....	23
2.2	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA.....	26
2.2.1	La carga de la enfermedad	26
2.2.2	Factores de riesgo	28
2.2.2.1	Ambientales	29
2.2.2.2	Genéticos.....	33
2.2.3	Integración de los hallazgos epidemiológicos, genéticos y neurocientíficos: “en busca de hipótesis etiopatogénicas”.....	36
2.3	EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ESQUIZOFRENIA	42
2.3.1	Síntomas prodrómicos	42
2.3.2	Diagnóstico precoz (poblaciones de altísimo riesgo de progresión a psicosis).	45
2.4	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y COMORBILIDAD	50
2.4.1	Diagnóstico diferencial	50
2.4.2	Comorbilidad psiquiátrica	52
2.5	REGISTRO DE CASOS PSIQUIÁTRICOS	54
2.6	MODELOS EXPLICATIVOS DE PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN (LAS CADENAS DE MARKOV).....	56
2.7	REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	57

2.7.1	Estudios acerca de las trayectorias diagnósticas hacia la esquizofrenia...	57
2.7.2	Estudios retrospectivos.....	57
2.7.3	Estudios prospectivos del pródromo	59
2.8	PERSPECTIVAS ACTUALES.....	64
2.8.1	Nuevas propuestas DSM V y CIE 11	66
2.9	Resumen	69
3	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	71
3.1	OBJETIVOS	71
3.2	HIPÓTESIS	72
4	METODOLOGÍA	73
4.1	FUNDAMENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO	73
4.1.1	Consentimiento Informado.....	73
4.1.2	Confidencialidad	73
4.2	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	73
4.2.1	Origen de los datos.....	73
4.2.2	Sujetos	74
4.2.3	Descripción de la población del área de captación	74
4.2.4	Ámbito	76
4.2.5	Instrumentos.....	77
4.2.6	Variables.....	77
4.2.7	Métodos de análisis	79
4.2.7.1	Análisis de los datos sociodemográficos.....	79
4.2.7.2	Primer diagnóstico de esquizofrenia y antecedentes diagnósticos.....	79
4.2.7.3	Transiciones diagnósticas.....	79
4.2.7.4	Los modelos de Markov.....	80
4.2.7.5	Aplicación de los modelos de Markov a nuestro estudio	80

5	RESULTADOS	81
5.1	DESCRIPCIÓN MUESTRAL.....	81
5.1.1	Datos sociodemográficos	81
5.1.2	Primer diagnóstico de esquizofrenia.....	88
5.1.3	Antecedentes diagnósticos	91
5.1.4	Transiciones diagnósticas	93
6	DISCUSIÓN	94
7	CONCLUSIONES.....	103
8	TABLAS.....	105
9	FIGURAS	107
10	APÉNDICES.....	109
10.1	Formulario de recogida de datos sociodemográficos del registro de casos psiquiátricos	109
10.2	Formulario de recogida de datos del registro de casos psiquiátricos para pacientes cuyo primer contacto con el centro de salud mental se produce antes de los 18 años.....	110
10.3	Formulario de recogida de datos clínicos del registro de casos psiquiátricos.....	111
11	BIBLIOGRAFÍA.....	113

1 INTRODUCCIÓN

El impacto de la enfermedad

La esquizofrenia, a pesar de tener una incidencia relativamente baja (15,2 por 100.000 habitantes y año [1]) es uno de los mayores contribuyentes a la carga por enfermedad [2] y ocupa el noveno puesto a nivel mundial en el número de años perdidos por discapacidad [3].

Este trastorno suele iniciarse entre los 15 y los 30 años de edad interfiriendo con el periodo de mayor desarrollo sociolaboral [4]. En el 75% de los casos y a pesar del tratamiento, cursa con síntomas persistentes o fluctuantes que dificultan el funcionamiento laboral y social de los pacientes [5, 6].

Por este motivo, la mayoría de los pacientes suele vivir en situación de dependencia. Desde la desinstitucionalización de los pacientes psiquiátricos, son los familiares los que costean el 80% de los gastos y se encargan de su cuidado la mayor parte del tiempo. A los costes directos que genera la enfermedad (tratamiento farmacológico crónico, hospitalizaciones, pérdidas de días de trabajo, etc.) hay que añadir los indirectos por la elevada morbilidad asociada, las causas judiciales, los días perdidos de trabajo por los familiares y la asistencia a los cuidadores. Con frecuencia los cuidadores sufren un importante desgaste emocional tanto por la exposición a situaciones conflictivas que generan estrés, miedo y malestar como por los sentimientos de culpa y desamparo [7].

En consecuencia, este trastorno provoca un gran impacto tanto en términos económicos como en términos de sufrimiento humano, para los pacientes, los familiares y para la sociedad en general.

Bleuler (1911)[8] describió la vida de los pacientes esquizofrénicos como “insoportable” y, a pesar de los avances en el tratamiento, a día de hoy su calidad de vida sigue siendo baja. Viven una media de 10 a 25 años menos que la población general [9] y su tasa de mortalidad duplica a la de la población general [10]. Este exceso de mortalidad se debe en gran parte a la elevada tasa de suicidio (10 veces la de la población general) que es más frecuente en las etapas tempranas del trastorno [11, 12]. El riesgo de suicidio es mayor en el periodo inmediato tras el alta hospitalaria por el primer episodio psicótico y en el contexto de síntomas depresivos.

Las fases iniciales de la esquizofrenia

Los síntomas depresivos pueden ser las primeras manifestaciones del trastorno [13, 14]. De hecho, en un 75% de los casos, la esquizofrenia se inicia con síntomas inespecíficos, sobre todo afectivos o negativos, una media de cinco años antes del primer episodio psicótico [5]. Durante este periodo denominado fase prodrómica, estos síntomas inespecíficos a menudo son confundidos con los propios de otros trastornos del eje I (sobre todo trastornos de ansiedad y depresivos). Esto puede suponer el retraso del diagnóstico y del inicio del tratamiento adecuado. Esto es importante en tanto existen evidencias de que la duración de la enfermedad (o trastorno) sin tratar es un predictor negativo de la respuesta al tratamiento, del nivel de funcionamiento y de la gravedad de las manifestaciones [15-17] y cuando en ese momento, el riesgo de suicidio puede estar presente. En cambio, la intervención precoz podría mejorar el pronóstico a corto y a largo plazo y disminuir, a su vez, la carga global de la enfermedad [18, 19].

Dados los beneficios de una intervención temprana, en los últimos 20 años se han realizado un gran número de estudios acerca de la fase prodrómica de la esquizofrenia. Estos estudios servirán también para esclarecer el proceso etiopatogénico antes de que la propia evolución de la enfermedad o el tratamiento *“nublen el proceso en juego”* [20-22].

En todo el mundo, varios grupos de investigación trabajan en el desarrollo de instrumentos clínicos de detección precoz y de predicción de la transición a la esquizofrenia (y otras psicosis) en poblaciones de riesgo [23-29]. Estas investigaciones han permitido la obtención de abundantes datos acerca de los síntomas en las fases tempranas del trastorno y la definición de un “síndrome prodrómico”. Dentro de esta corriente teórica, se ha propuesto la inclusión de la categoría “síndrome prodrómico” en la próxima edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) (<http://www.dsm5.org/proposedRevisions>).

Este síndrome agruparía a una población “en riesgo de transición a psicosis” (esquizofrénicas) caracterizada por la presencia de síntomas psicóticos atenuados (por debajo del umbral psicótico), síntomas psicóticos breves e intermitentes o por una disminución importante en el funcionamiento global en el contexto de un riesgo genético (antecedentes familiares de esquizofrenia) o del diagnóstico de trastorno esquizotípico de la personalidad [30].

A partir de su definición, se han realizado múltiples estudios prospectivos en poblaciones que cumplen los criterios del “síndrome prodrómico”. A pesar de la identificación prospectiva de pacientes en fase prodrómica, la mayoría de los pacientes “en riesgo” no realizan la transición a la psicosis. Las consecuencias de ser erróneamente etiquetado “en riesgo”, incluyen la ansiedad, la pérdida de confianza en el futuro, la disminución en las expectativas personales y quizás el tratamiento innecesario y la estigmatización. A su vez, estos criterios de riesgo pueden distraer la atención de los “verdaderos positivos” que todavía no o nunca presentarán estos síntomas categorizados en el síndrome prodrómico [31].

Por otro lado, las tasas de transición a psicosis relativamente bajas se podrían explicar porque el tiempo de seguimiento medio de estos estudios es de 18,6 meses [32] y podría no ser lo suficientemente largo como para recoger la evolución real de los pacientes durante la fase prodrómica, que es mucho más prolongada (aproximadamente 60 meses) [5]. Sin embargo, la mayoría de la población estudiada presenta síntomas psicóticos atenuados, por lo que la distancia temporal descrita hasta el primer episodio psicótico se reduciría a 13,2 meses de media [5]. La interpretación y la generalización de los resultados de estos estudios a la población general y a la práctica clínica habitual están limitadas, por el pequeño tamaño muestral, el sesgo de selección de los sujetos, derivados a clínicas especializadas por sospecha de psicosis, y la ausencia de enmascaramiento.

Paradójicamente, estos criterios de riesgo prodrómico no incluyen los síntomas más frecuentes, aunque inespecíficos, de la etapa prodrómica: los síntomas depresivos, de ansiedad o negativos [5, 33]. Estos síntomas con frecuencia se identifican como parte de otros trastornos psiquiátricos y la mayoría de los pacientes durante esta etapa prodrómica acuden a los servicios de salud mental y reciben tratamiento y seguimiento psiquiátrico por un diagnóstico diferente al de esquizofrenia [34]. Una mejor caracterización de los síntomas prodrómicos y de la comorbilidad psiquiátrica en esta etapa aumentaría la capacidad de identificar a los jóvenes en riesgo de psicosis y nuestro conocimiento del papel que juegan estos síntomas o cuadros comórbidos en el desarrollo de la psicosis. A pesar de los beneficios potenciales, existen escasos estudios acerca de los antecedentes diagnósticos y los diagnósticos comórbidos de esta población (y la mayoría utilizan los criterios DSM-IV).

En una reciente revisión, Jim van Os y cols. [35] han propuesto que la vulnerabilidad a la psicosis (y a la esquizofrenia) en la población general estaría representada por cuatro dimensiones sintomáticas: afectiva (depresión, manía y ansiedad), negativa (discapacidad emocional), positiva (alucinaciones y delirios) y cognitiva. El nivel de alteración de cada una de estas dimensiones fenotípicas sería bajo en la población general y caracterizaría la expresión comportamental de la vulnerabilidad a la psicosis. La prevalencia de estas manifestaciones sería mucho mayor que la de la esquizofrenia y se ha estimado entre un 10-20%. El efecto de la interacción genética-ambiente (GxA) conllevaría el agravamiento de la expresión fenotípica de esta vulnerabilidad y la detección por parte de los servicios de salud mental (figura 1).

Figura 1. Modelo dimensional de los trastornos psicóticos (van Os y cols., 2010, modificado) [36]



Según este modelo explicativo, cuando la gravedad de cualquiera de las dimensiones supera el umbral de la “necesidad de cuidados” o “la búsqueda de ayuda” se produciría la detección clínica del trastorno. Unos niveles elevados de desregulación emocional condicionarían la búsqueda activa de ayuda, mientras que la detección clínica de los síntomas psicóticos tendría lugar debido a las alteraciones conductuales o por una

diminución de la competencia social relacionada con las dificultades cognitivas (figura 1). Las dimensiones conducirían de forma independiente a la detección clínica lo que permitiría explicar porqué en el momento en el que estos trastornos son detectados se puede encontrar una alta correlación (comorbilidad) entre distintas dimensiones que correspondería al diagnóstico relativamente poco prevalente de la esquizofrenia.

Este predominio sintomático propuesto por [35], ha sido caracterizado en la esquizofrenia y en el periodo prodrómico, y suele seguir una secuencia temporal [4, 37]. En el periodo prodrómico primero aparecerían los síntomas negativos y afectivos (una media de 5 años antes del primer episodio psicótico) y posteriormente los positivos, que suelen ser evidentes en los dos meses previos al primer episodio psicótico agudo [5].

Los síntomas prodrómicos, como hemos visto, pueden motivar el primer contacto con los servicios de salud mental y un diagnóstico diferente antes de que aparezcan las primeras manifestaciones sugerentes del diagnóstico de esquizofrenia. Teniendo en cuenta esta serie de acontecimientos clínicos, se podría definir una secuencia de posibles diagnósticos previos y medir la probabilidad de cambio desde cualquiera de estos diagnósticos al de esquizofrenia.

Aportaciones del presente estudio

Este estudio tiene como objeto examinar la evolución diagnóstica en los pacientes esquizofrénicos, desde el primer contacto con los servicios de salud mental y durante los primeros años tras recibir el primer diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). De esta manera, describiremos los antecedentes diagnósticos de la esquizofrenia, su secuencia temporal y cuantificaremos la probabilidad de los cambios diagnósticos hacia el diagnóstico de esquizofrenia.

Para ello, se han analizado los datos recogidos en el *Registro Acumulativo de Casos de la Comunidad de Madrid* de los pacientes con un primer diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10) en el periodo comprendido entre 1980 y 2008 (N=26.163). Este registro recoge datos de todas las asistencias recibidas por cada sujeto en los Centros de Salud Mental públicos de la Comunidad de Madrid y un conjunto mínimo básico de datos (CMBD) sociodemográficos y clínicos. Al registrar la información a lo largo del tiempo, proporciona una base sólida para el estudio de los cambios diagnósticos a corto y largo plazo en el contexto de la práctica clínica habitual.

De los sujetos seleccionados se examinan los antecedentes diagnósticos desde el primer contacto con los servicios de salud mental hasta el primer diagnóstico de esquizofrenia y la distancia temporal entre un diagnóstico y otro. A partir de estos parámetros, se analiza la probabilidad de cambio de un diagnóstico a otro mediante un modelo oculto de Markov (Continuous-Time Hidden Markov Model o CT-HMM). Este modelo tiene la ventaja de que es capaz de identificar las secuencias de cambio diagnóstico más probables, incluso con diagnósticos incompletos o perdidos que son interpretados probabilísticamente como parte de un trastorno subyacente desconocido. La determinación de los cambios diagnósticos más probables, no sólo en función de la frecuencia, sino de la proximidad temporal, y la descripción de las secuencias diagnósticas más probables ordenadas en el tiempo, como un reflejo del proceso de cambio (clínico) hacia la esquizofrenia, son un valor añadido del estudio gracias a esta técnica estadística.

Debido a que el curso de la esquizofrenia es crónico en el 70% de los pacientes, que casi todos los esquizofrénicos contactan con los servicios de salud mental una vez en su vida [38] y que el 90% de los pacientes prodrómicos acuden a los servicios de salud mental [34], los registros de casos constituyen una base de datos representativa de esta población, incluso en la fase prodrómica. Por este motivo, a diferencia de los estudios previos, este estudio proporciona una muestra representativa y de gran tamaño, de la población de esquizofrénicos incluso en la fase prodrómica y permite el estudio de la evolución diagnóstica en el contexto de la práctica clínica habitual. Al contrario que la mayoría de los primeros estudios acerca de la fase prodrómica que eran de tipo retrospectivo, este estudio analiza los datos recogidos en el momento de la evaluación. A diferencia de las descripciones sintomáticas de otros trabajos, nuestro estudio incluye los antecedentes diagnósticos, lo que está más acorde con la práctica clínica habitual. Por último, las evaluaciones sucesivas y los diagnósticos son realizados clínicamente por especialistas en Psiquiatría y Psicología Clínica utilizando los criterios diagnósticos CIE-10, lo que permitirá reflejar el uso real de las clasificaciones de trastornos mentales en la práctica clínica habitual en salud mental.

Este estudio por tanto aportará respuestas y generará preguntas acerca del proceso diagnóstico o “recorrido clínico” hasta llegar a ser diagnosticado de esquizofrenia en el contexto de la práctica clínica habitual y puede proporcionar claves que ayuden establecer la validez y la utilidad clínica del diagnóstico de esquizofrenia en el contexto

actual de desarrollo de las nuevas versiones de los principales manuales diagnósticos en salud mental (CIE-XI y DSM-V).

2 ESTADO DE LA CUESTIÓN

2.1 CONCEPTO DE ESQUIZOFRENIA

2.1.1 Revisión histórica

El concepto “esquizofrenia” ha ido cambiando a lo largo de la historia en función de los avances en investigación y de las diferentes aproximaciones teóricas.

A pesar de los nuevos conocimientos acerca de la epidemiología, genética y neurobiología de este trastorno, su diagnóstico sigue basándose, en un conjunto de síntomas referidos por el paciente y signos observados por el entrevistador.

La heterogeneidad en su presentación clínica y la dificultad en encontrar un sustrato biológico común, ha llevado a muchos autores a cuestionarse la validez de este constructo. Sin embargo, como entidad morbosa, el diagnóstico de esquizofrenia es sólido, estable en el tiempo y puede identificarse con certeza en varias poblaciones, independientemente de las diferencias ecológicas y culturales.

Evolución histórica

Las primeras definiciones se remontan a finales del siglo XVIII y principios del XIX y se basan en las meticulosas descripciones sintomáticas de diferentes autores.

En Francia, Morel (1852)[39] bautizó con el nombre de *démence précoce* al trastorno que presentaban un grupo de pacientes, generalmente jóvenes, caracterizado por un deterioro crónico y progresivo de causa desconocida. Mientras, Kahlbaum (1863)[40] en Alemania definía el síndrome *catatónico* y Hecker (1871)[41], su discípulo, describía la *hebefrenia*.

Emil Kraepelin (1909)[42], reunió a estos tres trastornos bajo un mismo epígrafe, el de “*dementia praecox*” basándose en la observación longitudinal de estos pacientes. Llegó a la conclusión de que todos mostraban un patrón evolutivo común hacia un grave y progresivo deterioro cognitivo y conductual. Este autor defendía que, en ausencia de evidencias empíricas de la etiología y la patología subyacente, los trastornos mentales podían diferenciarse (como procesos patológicos específicos) descriptivamente, bien atendiendo al conjunto de signos y síntomas (o síndrome) o a su evolución natural.

Eugen Bleuler (1857-1939)[43] puntualizó que no necesariamente todos los casos evolucionaban a un estado de deterioro terminal. Señaló además como su característica diferenciadora la afectación, no de una facultad en particular, sino de la conexión armónica de conjunto. Acuñó el término *esquizofrenia* (literalmente “*mente escindida*”), para designar a lo que él consideraba “un grupo de enfermedades”. En este “grupo de enfermedades” incluyó la *esquizofrenia simple* y la *forma latente*. Esta última se caracterizaba por presentar todos los síntomas de la enfermedad pero “en germen” (anticipándose al concepto “esquizoidia”).

Bleuler introdujo asimismo la distinción entre *síntomas básicos* (obligatorios) y *accesorios* (suplementarios) del trastorno. Los síntomas *accesorios (positivos)* incluían las alucinaciones y los delirios y los *básicos (negativos)* descarrilamiento del pensamiento y del discurso, ambivalencia y autismo (o retraimiento de la realidad). Estos últimos, propuso, caracterizaban a este “grupo de enfermedades” y los distinguían de otras entidades.

Karl Jaspers (1913)[44] favoreció en cambio la conceptualización unitaria de la esquizofrenia y la diferenció radicalmente de otros trastornos mentales al atribuirle la cualidad de lo que él denominó *proceso*. Según este autor, la vida psíquica del esquizofrénico sufriría una descomposición y reconstrucción que crearía un nuevo estado de la personalidad y de su relación con el mundo. Tras esta transformación, ni el sujeto se reconocería a sí mismo ni los demás le reconocerían. En esta línea de pensamiento, otros autores subrayaron que aquello que caracterizaría y distinguiría a los esquizofrénicos sería su “*actitud global fría y extraña*” ante el mundo [45] que provocaría en quien lo observara un *sentimiento precoz* [46] o la sensación de que “*todo se encuentra cambiado respecto a la norma*” [47].

Desde un enfoque más pragmático, Kurt Schneider fundamentó el diagnóstico de la esquizofrenia en manifestaciones jerarquizadas y reconocibles. Afirmó que nueve grupos de síntomas psicóticos tenían un peso decisivo. Los denominó *síntomas de primer rango* e incluían: voces comentadoras de la actividad, voces que hablan entre ellas o discuten, experiencias de influencia en el cuerpo, sonorización del pensamiento, robo y difusión de pensamiento, percepción delirante e impulsos, sentimientos y voliciones generados por un agente externo. Estos síntomas fueron incluidos en los criterios diagnósticos CIE-10 [48] y DSM-III [49] y utilizados en el estudio CATEGO [50] por su precisa definición y su supuesta fiabilidad en el diagnóstico de esquizofrenia.

Clasificaciones actuales

Hasta el momento, bajo el mismo término, se reunían tres concepciones (Kraepelin, Bleuler y Schneider) poco concordantes [51]. Estas diferencias conceptuales de la esquizofrenia provocaban importantes discrepancias diagnósticas entre los profesionales. En un intento de superar estas diferencias surgieron los sistemas de clasificación internacional CIE (Organización Mundial de la Salud o OMS)[48] y DSM (American Psychiatric Association o APA)[49]. Estos sistemas fueron creados con el propósito de mejorar la uniformidad y la precisión en las evaluaciones, en la comunicación entre profesionales y la comparación de resultados en investigación de los factores de riesgo, pronóstico y eficacia del tratamiento.

Ambos sistemas mantienen una visión “kraepeliniana” de la clasificación de los trastornos mentales. Es decir, establecen categorías diagnósticas discretas a partir de un conjunto de síntomas y características evolutivas o criterios diagnósticos.

Entre las definiciones de la esquizofrenia aportadas por la CIE-10 y el DSM-IV (tabla 1) existen semejanzas y diferencias [52]:

- Mientras la CIE-10 mantiene una visión “bleuleriana” de la esquizofrenia considerándola como un grupo de trastornos, la concepción de la esquizofrenia según el DSM-IV es unitaria (un único trastorno mental).
- En ambas clasificaciones los criterios diagnósticos: i) se refieren a síntomas característicos transversales; ii) enfatizan el peso relativo de los diferentes síntomas para el diagnóstico; iii) señalan la necesidad de una duración mínima de los síntomas para poder confirmar el diagnóstico; iv) indican una duración mínima de un mes de la fase activa; y v) incluyen el patrón longitudinal del trastorno.
- Una diferencia importante es que en el DSM-IV para poder asegurar el diagnóstico es imprescindible que las manifestaciones (incluidos pródromos y síntomas residuales) tengan una duración mínima de seis meses. Sin embargo la CIE-10 considera que el periodo de cuatro semanas es suficiente para descartar cualquier psicosis aguda no esquizofrénica. Uno de los criterios diagnósticos del DSM-IV es la disfunción sociolaboral. Prolongada durante seis meses nos llevará a clasificar como esquizofrénico sólo a los casos más graves y crónicos.

Tabla 1. Comparativa de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia según las clasificaciones CIE-10 y DSM-IV

CIE-10	DSM-IV
<p>Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo.</p> <p>Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos o acciones o sensaciones concretos y percepción delirante.</p> <p>Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo u otros tipos de voces alucinatorias que proceden de otra parte del cuerpo.</p> <p>Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos).</p> <p>Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.</p> <p>Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos.</p> <p>Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características o flexibilidad cética, negativismo, mutismo, estupor</p> <p>Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estas últimas habitualmente conducen al retraimiento social y disminución de la competencia social). Debe quedar claro que estos síntomas no se deban a depresión o a medicación neuroléptica.</p> <p>Un cambio consistente y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conductas personal, que se manifiestan como pérdida de interés, falta de objetivos, ociosidad, estar absorto y aislamiento social.</p>	<p><i>Síntomas característicos:</i> Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ideas delirantes 2. Alucinaciones 3. Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia) 4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado 5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia <p>Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.</p> <p><i>Disfunción social/laboral:</i> Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).</p> <p><i>Duración:</i> Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).</p> <p><i>Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:</i> El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maniaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.</p> <p><i>Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:</i> El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.</p> <p><i>Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:</i> Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).</p>

2.1.2 Perspectiva actual

A pesar de la indudable utilidad clínica y para la investigación de estos sistemas de clasificación, la heterogeneidad en la presentación clínica de la esquizofrenia y la dificultad para encontrar un sustrato biológico común ha impulsado la aparición de nuevos modelos diagnósticos basados en los hallazgos epidemiológicos, genéticos y neurocientíficos.

Deconstruyendo y reconstruyendo el concepto de esquizofrenia

A lo largo de los últimos 50 años se han realizado diferentes propuestas para abordar el problema de la variabilidad fenotípica de la esquizofrénica, las cuales se exponen a continuación:

- *División en subtipos clínicos más homogéneos.* Crow [53] describió dos subtipos. El tipo I (positivo) que se caracterizaría por alucinaciones, delirios y desorganización formal del pensamiento que atribuyó a una disfunción de la dopamina y que causaría la forma aguda; y el tipo II (negativo) en la que predominarían el empobrecimiento, el aislamiento social, la abulia, el embotamiento afectivo y la pobreza de pensamiento. Asumió que este subtipo era secundario a lesiones cerebrales durante el embarazo y el periodo perinatal y presentaba mayor tendencia al deterioro o *defecto*.
- *Creación de una dimensión sintomática.* En los extremos de esta dimensión sintomática estarían las formas más graves y puras; por un lado los pacientes con síntomas negativos (pobreza afectiva, alogia, abulia-apatía, anhedonia, insociabilidad, déficit de atención) y por otro aquellos con síntomas positivos (alucinaciones, ideas delirantes, comportamiento extravagante, trastornos formales del pensamiento) [54]. Esta es la base de las escalas de síntomas esquizofrénicos negativos y positivos (siglas en inglés: SANS y SAPS respectivamente) ampliamente utilizadas en investigación clínica.
- *Distinción “con defecto” o con síntomas negativos primarios y “sin defecto”* [55]. A pesar de la diferencia del pronóstico, estos subgrupos no presentaban diferencias significativas en la edad de inicio, curso ni en los estudios neuropsicológicos.
- *Agrupación estadística de factores.* [56] describieron tres factores: “pobreza psicomotora” (negativos), “distorsión de la realidad” (positiva) y añadieron un

tercer factor, el “*síndrome desorganizado*” que agruparía los trastornos del curso del pensamiento y del discurso. Cuesta y Peralta [51] realizaron un análisis estadístico de tipo factorial de toda la sintomatología descrita en los pacientes con un episodio psicótico agudo. Estos autores encontraron que la combinación de factores en un modelo de diez dimensiones jerarquizado era capaz de describir y conceptualizar los trastornos psicóticos mejor que las propuestas "factoriales" previas.

- *Agrupación estadística de individuos en subtipos discretos* [57, 58]. En este caso lo que se agrupan son individuos en función de que compartan el máximo número de características. La pertenencia a uno de los subgrupos sería excluyente de otros subgrupos y a cada grupo se le presupondría un curso y pronóstico similar.
- *Agrupación estadística de individuos en subtipos continuos* (grado de pertenencia al grupo o “fuzzy sets”) atribuyendo un porcentaje de semejanza con los subtipos puros [59, 60]
- *El espectro de la esquizofrenia*. Este modelo postula que diferentes trastornos cercanos a la esquizofrenia serían manifestaciones fenotípicas de una susceptibilidad genética común [61]. El espectro abarcaría las siguientes categorías diagnósticas [62]: la esquizofrenia (típica); los trastornos de personalidad esquizotípicos y paranoide; el trastorno esquizoafectivo; otros trastornos psicóticos no afectivos y los trastornos afectivos psicóticos. La propuesta se basa en la observación de que determinados trastornos tendían a agregarse en los familiares biológicos de pacientes con esquizofrenia y que algunos de ellos presentaban síntomas de esquizofrenia atenuados. Estas personas presentarían un cuadro que correspondería con lo que Meehl [63] denominó esquizotaxia y tendrían un riesgo elevado de evolucionar a la esquizofrenia [64]. Los rasgos de estos individuos son la base de la definición del trastorno esquizotípico de personalidad.
- *El síndrome de saliencia*. Jim van Os [65] propone un síndrome ampliado que incluye a la esquizofrenia y otros trastornos psicótico (algunos afectivos) y que permitiría una recodificación de estos trastornos desde una perspectiva dimensional y reflejaría mejor la variabilidad sintomática y las manifestaciones subclínicas en la población general. Según este autor, cada una de las dimensiones contribuiría de forma independiente al riesgo de iniciar estos trastornos y si los valores de cada una de las dimensiones superara un determinado umbral, aparecería la "necesidad de cuidado" o inicio del trastorno. La dimensión o la combinación de dimensiones predominante determinaría la

clasificación categorial del síndrome de saliencia, por ejemplo: "con manifestaciones afectivas". El término "saliencia" hace referencia a las alteraciones perceptivas que caracterizan a este tipo de trastornos y, según este autor, esta denominación sería más comprensible, aceptable y menos estigmatizante que el término esquizofrenia.

- *Continuidad con la población general.* Estudios recientes han encontrado una prevalencia superior a la esquizofrenia de experiencias cercanas a la psicosis o síntomas psicóticos atenuados en la población general [36]. Según Jim van Os y cols.[36] este fenotipo de vulnerabilidad a la psicosis en la población general estaría caracterizado por cuatro dimensiones: afectiva, positiva, negativa y cognitiva. De acuerdo a la descripción previa ("síndrome de saliencia"), la presencia de psicopatología en cada una de estas dimensiones contribuiría de forma equivalente y aditiva a esta susceptibilidad. El agravamiento de cada una de las dimensiones se debería al efecto de la interacción genética-ambiente. Según estos autores, para que se iniciase el trastorno psicótico sería suficiente con que una de las dimensiones superase el umbral de "necesidad de cuidados" y el grado de afectación de cada una de las dimensiones condicionaría la presentación clínica.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

Cada año, aproximadamente 8 de cada 100,000 habitantes (entre 12 y 50 años) enferma de esquizofrenia en España [66] y en Europa [67]. Aunque inicialmente se pensaba que la incidencia de la esquizofrenia era estable independientemente del país, el contexto cultural o el tiempo [5, 68], una revisión sistemática reciente [69] mostró que podía variar entre 7,7 y 43,0 por 100.000 habitantes y se ha especulado la posible influencia de factores sociales y ambientales. Algunos estudios han mostrado que la vida en la ciudad [70] y la discriminación y la adversidad social asociadas a la migración o a la pertenencia a grupos minoritarios [71] aumentan el riesgo de padecer esquizofrenia.

La prevalencia estimada de esquizofrenia en España es de 3/1000 habitantes para los hombres y 2,86/1000 habitantes para las mujeres. La incidencia estimada en España es de 0,84/10.000 para los hombres y 0,79/10.000 para las mujeres [66].

El periodo de mayor riesgo de inicio de la esquizofrenia es entre los 15 y los 30 años. Según los estudios, las mujeres enferman una media de 3 a 4 años más tarde que los hombres y presentan un segundo pico de incidencia alrededor de la menopausia [72]. Por este motivo, las esquizofrenias de inicio tardío son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. La edad de comienzo más temprana en los hombres se ha vinculado a la mayor susceptibilidad del cerebro del varón a los trastornos del neurodesarrollo [73] mientras que el exceso tras la menopausia en las mujeres se atribuye a la pérdida del efecto antidopaminérgico de los estrógenos [74]. La forma de inicio y las manifestaciones nucleares son similares en ambos sexos.

2.2.1 La carga de la enfermedad

A pesar de que la incidencia de la esquizofrenia es relativamente baja, constituye uno de los mayores contribuyentes a la carga por enfermedad [2]. Esto es debido a su curso generalmente crónico, a la elevada morbilidad asociada, y a su interferencia sobre los logros sociolaborales, al iniciarse en la adolescencia y en la etapa adulta temprana.

Este trastorno tiene también un importante impacto en términos económicos y de sufrimiento humano, tanto para el paciente como para los familiares y la sociedad en general. Se caracteriza por una discapacidad funcional intermitente o persistente a pesar del tratamiento adecuado [6] y un comportamiento social inapropiado. Es decir, la mayoría de los afectados no pueden desarrollar una vida laboral ni social normal. La

situación de dependencia que sufren supone un coste sanitario anual directo de 5.805 euros por persona [75] y se ha estimado que los indirectos supondrían 12.991 euros por persona y año en Europa [76]. En Europa, 5 millones de personas diagnosticadas de este trastorno producen un coste global de 64.920 millones por año [76]. En un metaanálisis reciente acerca de los costes de las enfermedades del cerebro en Europa, la esquizofrenia (y otras psicosis relacionadas) quedó situada como la tercera enfermedad que más costes directos e indirectos generaba, a pesar de su prevalencia relativamente baja [76].

En un estudio realizado en EE.UU. sobre los costes de las enfermedades mentales, la esquizofrenia ocupaba el primer lugar, con un 26% de los costes directos, un 16% del total de los costes indirectos por morbilidad, y el 11% de los costes indirectos por mortalidad [77]. La esquizofrenia también implica otros costes no sanitarios como aquéllos relacionados con subsidios, ingresos en instituciones públicas, cuidados a familiares y criminalidad. Munker y cols. [78] encontraron que el 16% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia recibían una sentencia de encarcelamiento en Dinamarca, principalmente por homicidio o agresión. Según una revisión reciente, este aumento del riesgo de conductas violentas podría atribuirse al consumo concomitante de tóxicos [79]. Otras variables que se han relacionado con las conductas violentas en los esquizofrénicos son el contexto social, las condiciones de tratamiento y los factores psicopatológicos. Entre los factores psicopatológicos, destacan los trastornos del pensamiento, los delirios, sobre todo de tipo persecutorio, y las alucinaciones [80-83]. Por otro lado, una mayor edad [84] y el tratamiento adecuado disminuyen el riesgo [85-87].

A partir de la desinstitutionalización, la carga (económica y emocional) del cuidado de los pacientes con esquizofrenia vuelve a recaer en gran medida en los familiares. Esta carga implica un 80% de los gastos económicos [88] y un importante desgaste emocional secundario a la convivencia con pacientes enfermos debido al estrés, el miedo, los sentimientos de culpa y la vergüenza [89].

Este trastorno además acorta la esperanza de vida en unos 10 a 25 años [9, 90] y también se asocia con una menor puntuación en las medidas relacionadas con la calidad de vida [91-94]. Las tasas de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia duplican la de la población general [10, 95], a pesar de los avances terapéuticos. Las causas de este exceso en la tasa de mortalidad respecto a la población general se atribuye tanto a las *muertes violentas* (suicidio, violencia, accidente) como a las *naturales* [90].

La causa más importante de este exceso de muertes es el suicidio [11, 12] que en esta población es alrededor de 10 veces mayor que en la población general [95, 96]. Bleuler (1911) [8] ya subrayó que el impulso suicida era el síntoma más grave de este trastorno. Se han identificado varios predictores de riesgo de suicidio en esta población: ser joven y varón, el periodo de un mes después del alta hospitalaria, el curso con recaídas frecuentes, los antecedentes de depresión en el pasado o los síntomas depresivos actuales y el aislamiento social [95].

Según un estudio finlandés el número de suicidios se redujo en aquellos pacientes que mantuvieron el tratamiento con neurolépticos tras el alta hospitalaria [97]. A pesar de ello sigue existiendo un exceso de muertes prematuras entre los pacientes con esquizofrenia, por causas *naturales* [98-101] como: la enfermedad vascular (infarto cerebral y coronario) [11, 102], el cáncer y las enfermedades respiratorias, del riñón o metabólicas [103].

De hecho los pacientes esquizofrénicos presentan todos los factores de riesgo de mortalidad modificables definidos por la OMS [104]: obesidad, hipertensión arterial, glucemia elevada, dislipemia, inactividad física y síndrome metabólico. Los problemas de salud física asociados con la esquizofrenia son probablemente secundarios a varios factores: a) el tratamiento con neurolépticos y otros psicofármacos [105, 106]; b) el sedentarismo; y c) el hábito tabáquico [107, 108].

Las tasas de mortalidad debidas a causas naturales se redujeron en la población general gracias a las mejoras en los tratamientos de los factores de mortalidad modificables. Sin embargo, en los pacientes esquizofrénicos se mantuvieron estables. Este hecho llevó a pensar a algunos autores que los pacientes esquizofrénicos no tenían las mismas posibilidades de acceso a los recursos, bien por negligencia del sistema o por el estigma asociado a la enfermedad [101, 107, 109].

2.2.2 Factores de riesgo

La creciente acumulación de datos aportados por los estudios epidemiológicos, genéticos y neurocientíficos indica que la esquizofrenia es el desenlace final (y más grave) de una trayectoria que se inicia en las etapas tempranas del desarrollo y cuyo recorrido depende de la interacción de múltiples factores (ambientales y genéticos).

Los clásicos estudios familiares y en gemelos han señalado la elevada influencia genética en la etiopatogenia de este trastorno. Sin embargo, las variaciones de la

incidencia de la esquizofrenia en los diferentes lugares y el elevado riesgo relativo atribuido a grupos minoritarios [1, 71, 110] sugieren que los factores ambientales también tienen un papel importante. A su vez, estudios recientes señalan que el nivel de agregación familiar es mayor si es medido en ambientes de riesgo como el urbano o los grupos minoritarios [111, 112] lo que reflejaría la trascendencia de la interacción genes-ambiente [113, 114].

Esta interacción puede provocar cambios en la forma y la estructura del DNA [115] y del aparato epigenético. Estos cambios epigenéticos se han implicado tanto en el desarrollo normal como en enfermedades con fenotipo de aparición tardía [116]. Desde esta perspectiva del neurodesarrollo, el efecto de esta interacción dependería de la vulnerabilidad asociada a la etapa del desarrollo y sería aditiva a lo largo del tiempo, hasta que, llegado un punto, el desarrollo de este trastorno resultaría inevitable. Se desconoce exactamente a través de qué mecanismos neurobiológicos se produce este efecto acumulativo y la progresión hacia la esquizofrenia, pero la disfunción del sistema dopaminérgico podría ser la vía final común [117].

2.2.2.1 Ambientales

La exposición a diferentes factores ambientales se ha relacionado con el desarrollo de la esquizofrenia. Los estudios prospectivos recientes han permitido corroborar los factores de riesgo ambientales inicialmente sugeridos por los estudios retrospectivos. El incremento del riesgo asociado a estos factores es significativo, pero generalmente bajo como para poder inferir una relación causal. Los últimos estudios, cada vez más sofisticados, resumidos en trabajos de metaanálisis sugieren que *el desenlace psicótico* está asociado al trauma durante el desarrollo, pertenecer a un grupo minoritario, crecer en un área urbanizada, el uso de cannabis [36] y ser inmigrante [71]. Los riesgos relativos de estos factores tienen un valor alrededor de 2, aunque en algunos casos puede llegar a 5 [36].

La relevancia de otros factores tradicionalmente relacionados con la etiopatogenia de la esquizofrenia como los antecedentes de complicaciones pre y perinatales (complicaciones obstétricas, daño cerebral, infecciones virales) es controvertida en la actualidad.

Complicaciones pre y perinatales

Se ha propuesto que el efecto final de las complicaciones perinatales sería la hipoxia cerebral. Esta hipoxia cerebral provocaría cambios permanentes en el funcionamiento

cerebral que le harían más vulnerable a las exigencias externas. El hallazgo de alteraciones similares a los déficits cognitivos de la esquizofrenia en personas que sufrieron hipoxia cerebral pre y perinatal sugiere esta hipótesis [118], aunque al no existir replicaciones de estos estudios, no se pueden sacar conclusiones definitivas por el momento [36].

Complicaciones obstétricas

En un metaanálisis de 11 estudios europeos, de un total de 854 pacientes esquizofrénicos, el 47,8% presentaron antecedentes de complicaciones obstétricas [119]. Los autores de este metaanálisis encontraron además una correlación lineal (posible relación causa-efecto) entre la edad de inicio de la esquizofrenia y las complicaciones obstétricas.

Daño cerebral perinatal

Jones y cols. (1998)[120] encontraron en una cohorte seguida desde el nacimiento (11.017 sujetos) un riesgo 7 veces superior en los pacientes esquizofrénicos frente a los controles de tener un antecedente de daño cerebral perinatal.

Infecciones perinatales

Los resultados del efecto de la exposición a infecciones víricas en el segundo trimestre del embarazo parecen duplicar el riesgo de padecer esquizofrenia. Aunque los resultados son contradictorios en el caso del virus de la gripe [121-123], sí se ha encontrado una asociación positiva y significativa con la meningitis neonatal por Coxsackie B5 [124] y la infección prenatal por rubeola [125].

Trauma infantil

Las experiencias adversas graves en la infancia como el abuso sexual y físico, el maltrato emocional y la negligencia tienen consecuencias psicológicas a largo plazo y se han vinculado de forma consistente con la aparición de trastornos mentales en la edad adulta, aunque no con la psicosis [126-128] . Sin embargo, nuevos estudios con diferentes diseños han demostrado de forma consistente una asociación dosis-respuesta, incluidos estudios prospectivos potentes que han establecido la secuencia temporal y han descartado la causalidad inversa [129-131]. Para evitar los posibles sesgos asociados a la presencia de síntomas psicóticos o a la búsqueda de explicaciones por parte del paciente de su estado, estos estudios han introducido diseños semipropectivos, la evaluación del trauma a partir de diferentes fuentes de información, y procedimientos de

validación del trauma contado por los pacientes. También se ha controlado el efecto de la presencia de riesgo genético para la psicosis. El abandono y abuso son los dos tipos de traumas que se relacionan con el desarrollo de la psicosis [126-128].

Pertenencia a un grupo minoritario

Los estudios de metaanálisis muestran una asociación consistente entre los trastornos psicóticos y la pertenencia a un grupo minoritario en una gran variedad de aproximaciones, ámbitos y culturas [36, 71, 132] y tras minimizar los posibles factores de confusión. Este efecto es independiente de ser inmigrante [133] o de que los inmigrantes sean de primera o de segunda generación [36, 71, 132]. Por otro lado, la mayor proporción de personas del propio grupo en un área minimiza el riesgo de padecer un trastorno psicótico [133, 134]. Los estudios han sugerido que este efecto estaría mediado por la adversidad social y la discriminación crónicas [135], que llevarían a una situación de exclusión y frustración social [136].

Inmigración

Un mecanismo parecido explicaría la asociación entre la inmigración y la esquizofrenia. Según un reciente metaanálisis, la inmigración tiene un tamaño del efecto que supera a los otros factores de riesgo tradicionalmente vinculados a la etiopatogenia de la esquizofrenia [71]. Este estudio señala, de acuerdo con estudios previos [111, 137] que tras descartar el efecto de factores de confusión metodológicos y de vulnerabilidad genética o ambiental como la exposición a complicaciones perinatales, a vivir en la ciudad o la exposición al cannabis, un factor ambiental desconocido podría explicar este hallazgo. Se ha sugerido que los factores psicosociales asociados a la discriminación social, como la percepción de desigualdad social, podrían tener un papel importante [71].

Residencia en la ciudad

Los estudios de metaanálisis también han mostrado una consistencia dosis-respuesta entre residir en una ciudad y la esquizofrenia [1, 110, 138]. Estos estudios han controlado una gran cantidad de factores de confusión como el efecto “llamada” de las ciudades a estos pacientes el consumo de tóxicos o la pertenencia a grupos minoritarios y otros factores ecológicos o sociales, incluso el riesgo genético. Además, los estudios longitudinales han mostrado que el traslado a un entorno rural durante la infancia disminuye el riesgo de desarrollo de psicosis [139]. Se ha sugerido que, de forma similar a los grupos minoritarios, la desventaja social asociada a las grandes ciudades podría explicar este fenómeno.

Consumo de cannabis

Se ha encontrado un riesgo incrementado de padecer esquizofrenia y otras psicosis en los consumidores de cannabis [140] pero el tamaño del efecto encontrado es pequeño [141]. Para establecer una relación de causalidad entre el cannabis y el inicio de la psicosis es necesario que el tamaño del efecto sea lo suficientemente grande (mayor o igual de 10), exista un efecto dosis-respuesta, que la exposición preceda al inicio del cuadro y que exista un mecanismo biológico plausible que explique la relación.

La relación entre el cannabis y el desarrollo de psicosis parece cumplir todos los criterios de causalidad menos el correspondiente al tamaño del efecto:

- En un reciente metaanálisis de 7 estudios prospectivos que examinaban la asociación entre el uso de cannabis y el inicio de la psicosis, Henquet y cols. encontraron un riesgo relativo de 2,0, controlando los posibles factores de confusión [141].
- El inicio precoz del consumo parece aumentar especialmente el riesgo de psicosis [142].
- El sistema endocanabinoide, con el que interacciona el cannabis, está implicado en el neurodesarrollo. En ratas, la exposición crónica a cannabinoides en la pubertad induce cambios conductuales y cognitivos que no se producen si éste se inicia en la edad adulta [143, 144].
- En estudios experimentales, la ingesta aguda de cannabis o de su componente activo (THC) produce síntomas psicóticos y un deterioro de la cognición en sujetos sanos [145, 146] y el consumo de cannabis puede empeorar la enfermedad psicótica preexistente [147].
- En los sujetos con un riesgo genético para los trastornos psicóticos presentan una respuesta "psicótica" exagerada respecto a los controles [145].

Arseneault y cols.[148] encontraron en cambio, que la sintomatología negativa precoz estaba presente antes del inicio del consumo de cannabis sugiriendo que la esquizofrenia sería la causa de este consumo. El consumo de cannabis puede ser una expresión del autotratamiento tanto de los síntomas psicóticos como de las manifestaciones tempranas de la vulnerabilidad a la psicosis [149]. Por tanto, la relación entre el cannabis y la esquizofrenia podría ser bidireccional.

Hormonas, estrés y cerebro

Hasta la adolescencia y la edad adulta temprana no suelen aparecer las manifestaciones típicas de la esquizofrenia. En este periodo se producen importantes cambios madurativos cerebrales [150]. Rapoport y cols. hallaron que, en los pacientes esquizofrénicos, se producía una poda neuronal exagerada durante este período que podría “desenmascarar” [151] una susceptibilidad neurobiológica acumulada previamente. Tanto las hormonas como el estrés modulan el proceso madurativo cerebral (como la poda neuronal y la mielinización) [152] y podrían jugar un papel en el inicio de la esquizofrenia.

Las hormonas, y en concreto los estrógenos, también se han implicado en la aparición de un segundo pico de incidencia de esquizofrenia en la mujer entre los 45 y los 54 años. Basándose en el papel modulador de los estrógenos sobre el sistema dopaminérgico, estas moléculas tendrían un papel protector de la aparición de la esquizofrenia, que finalizaría en la menopausia [153], coincidiendo con el segundo pico de incidencia en la mujer.

2.2.2.2 Genéticos

Varios estudios indican que determinados grupos de pacientes tienen una sensibilidad diferente al desarrollo de la psicosis para un mismo factor ambiental [36]. Esta mayor vulnerabilidad estaría mediado por un factor genético [113]. Un ejemplo de este fenómeno es el que encontramos en los familiares de primer grado de pacientes con trastornos psicóticos (que tienen un mayor riesgo genético de desarrollar psicosis) en los que los efectos psicomiméticos del cannabis son mucho mayores que en los controles [154] como así mismo ocurre con el riesgo asociado a crecer en un ambiente urbano [155].

La heredabilidad de la esquizofrenia llega hasta el 80% y los familiares de personas que la padecen presentan entre 5-10 veces más riesgo de presentarla respecto a la población general [156]. Actualmente se piensa que el riesgo genético se debe al sumatorio de pequeños efectos de múltiples genes, más que a una única variante alélica. Se han estudiado diferentes genes candidatos pero con resultados poco consistentes. Una nueva estrategia en la búsqueda de indicadores de vulnerabilidad genética son los estudios genéticos a gran escala o *Genome-wide Association Studies* (GWAS) [157].

Los descubrimientos de los estudios GWAS y los estudios genéticos relacionados con los GWAS se centran en diversos aspectos de la esquizofrenia (como las alteraciones cognitivas y la respuesta al tratamiento) (ver tabla 2 y para ampliar información acudir a referencia [158]).

En el ámbito puramente genético se han descrito variaciones genéticas en diversos cromosomas comunes entre diferentes patologías como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el autismo [159, 160]. Todos estos hallazgos apuntan a una posible etiología común para diversos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Muchos de los hallazgos en esquizofrenia se han relacionado con diferentes circuitos del desarrollo de proteínas (fibroblastos, condroblastos) que participan en funciones de soporte del cuerpo, en la angiogénesis tumoral de los procesos oncogénicos, así como con los circuitos de adhesión molecular (CAM) responsables de la formación sináptica y de la transmisión celular normal. Esto permite establecer nuevas hipótesis causales en la esquizofrenia y plantear modelos de afectación multisistémica [161, 162].

Tabla 2. Resumen de los GWAS en la esquizofrenia (ver Valiente y cols., 2011 [158])

Estudio	Tipo	Población	Nombre de SNPs analizados y hallazgos	Casos	Controles
Caucásicos					
Athanasiau, 2010	GWAS	Noruega (TOP), Europa (SGENE-PLUS)	72.888 rs7045881 gen PLAA (crom9p21), rs433598 gen ACSM1 (crom16p12) y rs10761482 gen ANK3 (crom10q21) con esquizofrenia rs420259 gen PALB2 (crom16) y rs9567552 gen BRCA2 (crom13) con t.bipolar	201	305
Djurovic, 2010	GWAS	Noruega	618.860 Gen DLEU2; gen GUCY1B2; gen PKIA; gen CNTNAP5; gen CCL2; gen FBN1 t.bipolar	230	336
ISC, 2009	GWAS metanálisis (ISC, MGS, SGENE)	y Europa (ISC)	739.995 rs5988574, gen MYO18B, gen NOTCH4, gen RPP21, gen GWA crom6p22.1 esquizofrenia	3.322	3.587
Jia, 2010	GWAS re-análisis	EE. UU. (GAIN)	Genes MYC, SMAD5, BMP7, TGFB1, CREBBP, IFNG, THBS2, PPP2R2B, ZFYVE16, ACVR1B, E2F4, SMAD9, BMP5, CDKN2B, TGFB2 y SMAD6 con esquizofrenia	1.158	1.378
Kirov, 2008	GWAS	Bulgaria	433.680 Gen CCDC60, gen RBP1 con esquizofrenia	574	1.753
Lencz, 2007	GWAS	EE. UU.	439.511 rs4129148; gen CSF2RA, gen IL3RA con esquizofrenia	178	144

ESTADO DE LA CUESTIÓN

Mah, 2006	GWAS	EE. UU.	25.494	Gen PLXNA2	con	320	325
			esquizofrenia				
Need, 2009	GWAS (multi-stage)	Mixto	312.565	Gen NRXN1 y APBA2	con	871	863
			esquizofrenia				
Shifman, 2008	GWAS (multi-stage)	Israel	510.552	rs7341475, gen RELN		660	2.771
			mujeres				
Stefansson, 2009	GWAS y metaanálisis	Europa (SGENE-plus)	314.868	deletions at 1q21.1, 15q11.2 and 15q13.3	en	2.663	13.498
			esquizofrenia				
Asiáticos Ikeda, 2010	GWAS	Japón	297.645	Gen NOTCH4 y SULT6B1		575	564
			con esquizofrenia				
Mixtos							
O'Donovan, 2008	GWAS (multi-stage)	Mixta	362.532	gen ANK3 (crom10q21); rs1344706, gen ZNF804A; rs1006737 en el gen CACNA1C ; tanto con esquizofrenia como t.bipolar fibroblast growth factor receptor 2 (gen FGFR2) con esquizofrenia		7.308	12.834
Shi, 2009	GWAS y metaanálisis	EE. UU. (MGS)	696.788-843.798	Gen AGAP1, ERBB4, GWA 6p22.1, HIST1H2AH, POM121L2, HIST1H2BJ		3.967	3.626
Sullivan, 2008	GWAS	EE. UU. (Catie)	gen ACSM1 (crom16p12)	con	738	733	
			esquizofrenia				
Alkelai, 2009	GWAS	EE. UU. (Catie)	Genes EPF1, NOVA1 y FIGN	con	199	198	
			parkinsonismo severo en esquizofrenia				
Aberg, 2010	GWAS	EE. UU. (Catie)	rs4959235 en el gen SLC22A23 (cromosoma 6p25.2), genes NOS1AP y NUBPL en prolongación QT en esquizofrenia		738		
Adkins, 2011	GWAS	EE. UU. (Catie)	rs1568679 gen MEIS2, GPR98, rs13224682 en gen PRKAR2B		738		
Greenbaum, 2010	GWAS	EE. UU. (Catie)	rs3943552 gen GLI2		131	196	

2.2.3 Integración de los hallazgos epidemiológicos, genéticos y neurocientíficos: “en busca de hipótesis etiopatogénicas”.

Se han propuesto diferentes estrategias para intentar integrar y relacionar la información aportada por los estudios genéticos, de neuroimagen estructural y funcional y epidemiológicos, con el fin de generar modelos etiopatogénicos de la esquizofrenia (y otras psicosis).

Estos modelos intentan encontrar "camino" plausibles, en el contexto del conocimiento científico actual, que conecten los diferentes niveles de estudio *macro* y *micro*: desde las variantes estructurales del ácido desoxirribonucleico al fenotipo conductual, a través de los circuitos neurales.

En la actualidad, la esquizofrenia se conceptualiza como el resultado fenotípico final y más grave de una alteración del neurodesarrollo que se inicia en las etapas tempranas de la vida.

Teoría del neurodesarrollo.

Frente a la hipótesis degenerativa de Kraepelin, la *teoría del neurodesarrollo* sostiene que determinados cambios en el neurodesarrollo preceden en años a la aparición de la esquizofrenia (ver tabla 3). Es decir, la psicosis no surgiría de un cerebro completamente sano. Varios estudios longitudinales, basados en la población general, indican que existen dificultades evidentes, mucho antes de la adolescencia o la adultez temprana. Un informe reciente de un estudio de cohortes de nacimiento demostró que los adultos con esquizofrenia tenían una historia de retraso madurativo, incluidos retrasos en los hitos del desarrollo, en los primeros 5 años [163]. Los datos de la cohorte de nacimiento de Dunedin, consistente con la mayoría de los estudios previos [164, 165], indican que en los niños destinados a desarrollar la esquizofrenia, el cociente intelectual es más bajo que el de la población general desde las etapas tempranas y de forma persistente a lo largo del desarrollo [165].

Otros estudios previos también encontraron una asociación significativa entre los bajos rendimientos académicos y la pobre adaptación social y en la infancia y la adolescencia con el desarrollo posterior de esquizofrenia [166, 167]. Entre las variables relacionadas se describen: tener menos de dos amigos, la preferencia por relacionarse en grupos pequeños o en solitario, sentirse más sensible que los demás, ansiedad por las

situaciones sociales, no tener una relación estable con una pareja, dificultades en el lenguaje y puntuaciones bajas en las evaluaciones escolares.

Tabla 3. Hallazgos que apoyan la teoría del neurodesarrollo[150, 168-173]

- La elevada frecuencia de exposición a hipoxia cerebral en el periodo prenatal y perinatal (debido a noxas durante el embarazo o complicaciones obstétricas) lo que provocaría lesiones o mal funcionamiento cerebrales.
- La elevada frecuencia de déficits cognitivos, académicos y sociales en los pacientes y familiares.
- La elevada frecuencia de signos neurológicos y físicos leves en los pacientes.
- Las alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro de los pacientes y los familiares no psicóticos.
- Las alteraciones estructurales y funcionales encontradas en niños que desarrollarán la esquizofrenia.
- Los hallazgos postmortem de alteraciones en la organización histológica del neurodesarrollo de muestras neuropatológicas.
- La alteración de genes implicados en el neurodesarrollo.
- El solapamiento de la genética de la esquizofrenia con la genética de otros trastornos del neurodesarrollo.
- Alteraciones de la neurotransmisión cerebral implicadas en la psicosis debida a la exposición temprana a factores de riesgo ambientales.

Trayectorias neuronales hacia la esquizofrenia

Desde una perspectiva del neurodesarrollo, la vulnerabilidad a la esquizofrenia se iniciaría en el periodo pre y perinatal, donde una lesión temprana, permanecería latente durante la mayor parte del neurodesarrollo hasta la aparición de la psicosis en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana. Una posibilidad es que esta lesión inicial no se manifieste hasta una etapa del desarrollo posterior cuando los cambios compensatorios ya no sean suficientes. Otra posibilidad es que esa lesión del desarrollo influya en una vía o en un proceso de regulación como el ajuste adecuado entre la sinapsis excitatoria e inhibitoria del cortex prefrontal, que sólo se detectaría cuando se requiera un balance preciso entre estas sinapsis, como ocurre en la adolescencia. Los estudios de neuroimagen se han utilizado para identificar las trayectorias del cerebro en

desarrollo. Los niños con esquizofrenia parecen sufrir una pérdida excesiva de materia gris y un adelgazamiento cortical mucho mayor de lo esperado, y una exageración de la poda neuronal propia de la adolescencia [150] que "desenmascararían" la lesión inicial.

Los estudios genéticos también muestran que el desarrollo cerebral está afectado. Muchas de las variaciones estructurales asociadas con la esquizofrenia implican a genes del neurodesarrollo que se encargan de la proliferación, migración y formación de sinapsis neuronales [172]. Y los genes que no están relacionados directamente con el neurodesarrollo, ejercen su influencia en las etapas tempranas del desarrollo [174]. Además, existen evidencias de que la genética de la esquizofrenia se solapa con la genética del autismo y de otros trastornos del desarrollo [171]. Presumiblemente, a partir de una vulnerabilidad genética común, habría modificadores genómicos o influencias medioambientales que determinarían cada uno de los síndromes.

Los factores genéticos modulan la sensibilidad de algunas células o circuitos así como el momento de sensibilidad a los factores ambientales [175].

La exposición a una variedad de factores medioambientales durante los periodos sensibles del desarrollo es esencial para el desarrollo de una conectividad neuronal normal que subyace a las habilidades funcionales del cerebro humano. Sin embargo, la privación y el abandono en las etapas tempranas del desarrollo y la exposición a insultos medioambientales que desinhiben las vías de señalización del estrés pueden producir una respuesta neuronal deficiente y síntomas de profunda disfunción prefrontal. Este mecanismo nos proporciona una vía directa entre el ambiente y las alteraciones cognitivas observadas en la esquizofrenia [176].

Endofenotipos

Una estrategia para identificar la importancia del efecto de los genes sobre los déficits cerebrales de la esquizofrenia son los endofenotipos. Los endofenotipos constituyen rasgos cuantitativos heredables, fácilmente medibles, que pueden ser más directamente asociados con una variante genética (como por ejemplo un polimorfismo de un solo nucleótido) que el conjunto clínico de la esquizofrenia [177]. Por lo tanto, ofrecen una oportunidad de entender la vulnerabilidad neurobiológica de estos pacientes y generar nuevas dianas terapéuticas [178](ver tabla 4).

Tabla 4. Marcadores para endofenotipos candidatos

Marcadores neurofisiológicos	Marcadores cognitivos
Desviación electrodérmica Inhibición prepulso del reflejo de retirada/sobresalto Bloqueo deficiente de la respuesta auditiva evocada (P50) Reducción en la amplitud y retraso del potencial 300 (P300) Negatividad discordante (MMN) Disfunción en la transición suave del movimiento ocular (SPEM) Tasa de error antisacádico (AS) Endofenotipo electrofisiológico multivariante (MMN, P50, P300, AS)	Test de Ejecución Continua Déficit en la atención y nivel de alerta, subtipo cognitivo. Déficit en la memoria verbal, subtipo cognitivo Déficit en la memoria verbal, cortical o subcortical Subtipo cognitivo con disfunción ejecutiva Fenotipo de disfunción prefrontal ejecutiva/memoria de trabajo Perfil deficitario frontal/abstracción Memoria de trabajo espacial Déficit cognitivo generalizado
Marcadores de neuroimagen	Otros
Déficit en la materia gris frontotalámicocerebelar Déficit en la materia gris frontotalámicostriado Patrón no lineal en la totalidad del cerebro en la resonancia magnética funcional Hipofrontalidad ante la realización de tareas cognitivas Endofenotipos atróficos o estáticos de la esquizofrenia	Signos neurológicos suaves Fenotipo con alteración en la lateralidad Plexo periungueal visible Anormalidades físicas menores

Las experiencias vitales pueden modificar la forma y la estructura del ácido desoxirribonucleico [115]

Los cambios epigenéticos están implicados en la "plasticidad fenotípica" o la capacidad de adaptar el comportamiento celular a los factores ambientales internos o externos y se dan en el desarrollo humano normal [116]. Las alteraciones del aparato epigenético podrían dar lugar por tanto a defectos en el desarrollo. Algunos autores han propuesto una explicación epigenética de algunos trastornos con un fenotipo de aparición tardía como la esquizofrenia [116] y de la discordancia encontrada en los gemelos monocigóticos [179]. Es decir, estas alteraciones epigenéticas generarían una trayectoria alternativa al desarrollo normal que se manifestaría fenotípicamente en etapas tardías. La comprensión de estos mecanismos epigenéticos podrían dar lugar a nuevas estrategias de intervención precoz [116].

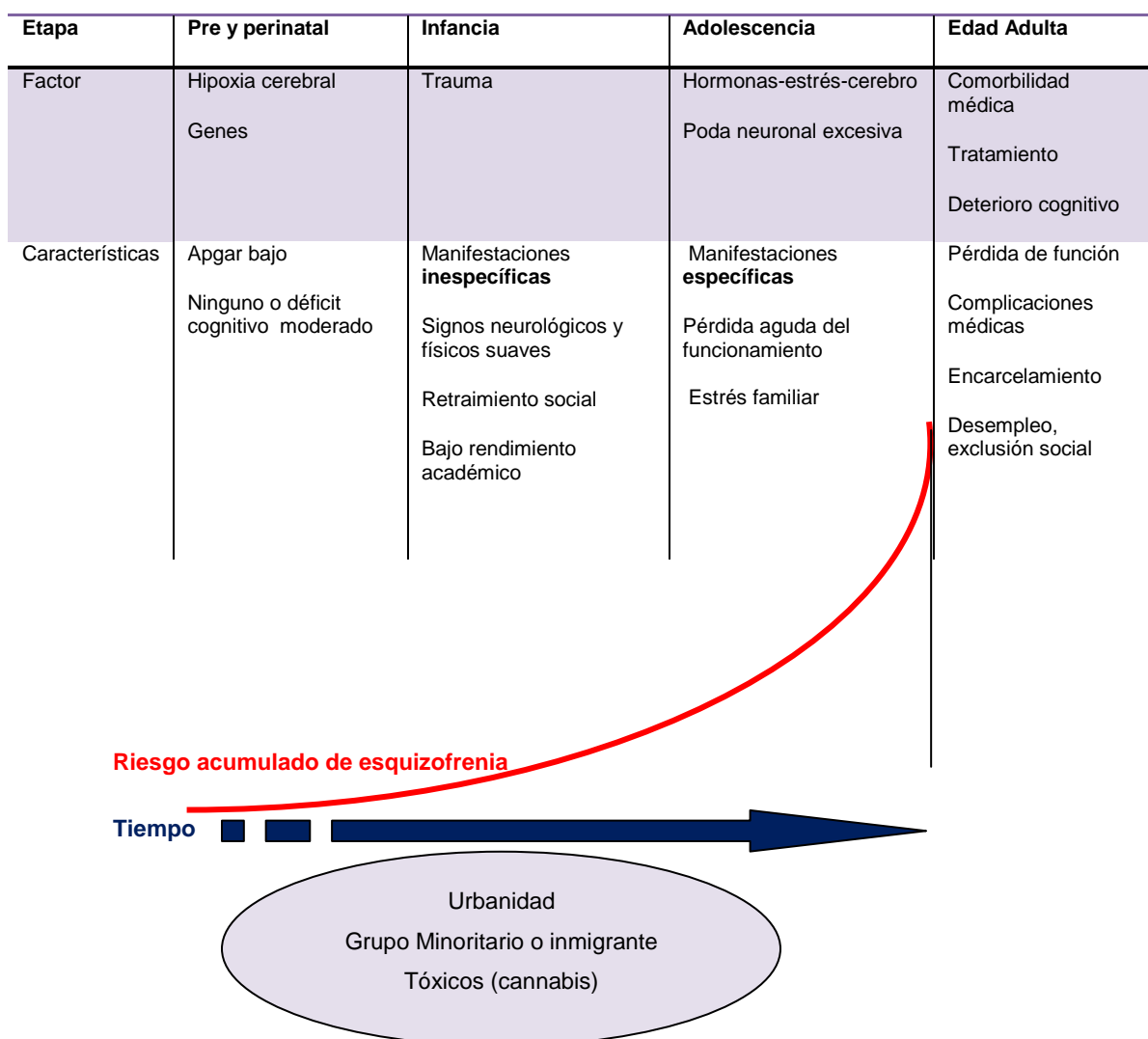
Sensibilización endógena

La exposición repetida o temprana a los factores de riesgo ambientales modifican la neurotransmisión cerebral da lugar a un aumento de la reactividad dopaminérgica mesolímbica [173] conocida como la sensibilización endógena. La hipótesis dopaminérgica ha sobrevivido durante varias décadas [180] como una única vía final común hiperdopaminérgica estriatal presináptica que causaría los delirios y las alucinaciones. Dado que la función dopaminérgica interactúa y es regulada por señales gabaérgicas, glutamatérgicas y endocannabinoides, se está estudiando el posible papel de estos sistemas en la etiopatogenia de la esquizofrenia. Recientemente se ha propuesto que la esquizofrenia es un "trastorno del glutamato" [181]. Los síntomas cognitivos propios de la esquizofrenia, se podrían explicar por una baja actividad del receptor del glutamato de las interneuronas inhibitorias gabaérgicas del cortex prefrontal.

Las etapas de la esquizofrenia

En el camino hacia la esquizofrenia, los pacientes pasarían por cuatro etapas o hitos con manifestaciones propias de cada momento evolutivo que reflejarían esa tendencia o aumento del riesgo progresivo de desarrollar esquizofrenia. Estas etapas (de forma secuencial) incluirían: el periodo de riesgo, prodrómico, primer episodio psicótico agudo y establecimiento del trastorno [182]. En el siguiente esquema se describen las manifestaciones características de cada periodo y los factores de riesgo genéticos y ambientales más importantes de cada etapa.

Figura 2. Esquema de las manifestaciones y factores de riesgo en cada etapa



2.3 EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ESQUIZOFRENIA

2.3.1 Síntomas prodrómicos

La esquizofrenia comienza con la primera manifestación

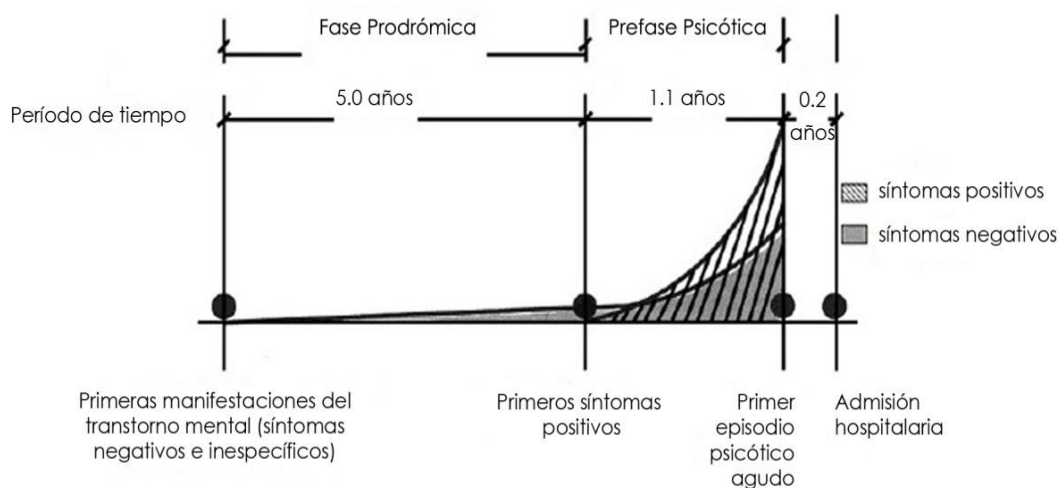
Las primeras manifestaciones de la esquizofrenia aparecen antes de los 30 años, en un 41% antes de los 20 años y en el 4% de los casos antes de los 10 años.

Aunque el inicio de la esquizofrenia puede ser *agudo* (es decir, alrededor de un mes entre los primeros síntomas y el episodio psicótico agudo) o *subagudo* (el periodo entre los primeros síntomas y su expresión máxima es mayor de un mes pero menor de un año), para la mayoría de los pacientes es *insidioso*, es decir, manifestaciones inespecíficas preceden en años al primer episodio psicótico [183, 184].

El periodo entre las primeras manifestaciones del trastorno y el primer episodio psicótico es denominado “pródromo”. Derivado de la palabra griega “prodromos” o “los precursores de un acontecimiento”, en la práctica clínica médica hace referencia a los síntomas y signos precoces de una enfermedad que preceden a las manifestaciones características agudas de la enfermedad totalmente desarrollada. El pródromo en la esquizofrenia se define como un estado de progreso continuo e inevitable hacia la esquizofrenia manifiesta [185].

An der Heiden. (2000)[5], describieron que la fase prodrómica precedía una media de cinco años la aparición del primer episodio psicótico agudo, mientras que los primeros síntomas psicóticos (prefase) lo precedían en 1,1 años y el primer ingreso hospitalario tenía lugar una media de 2 meses después (Figura 3).

Figura 3. Gráfico de la secuencia sintomática en la fase prodrómica y prefase de la esquizofrenia (an del Heiden y cols., 2000, modificado) [5]



Varios estudios han examinado retrospectivamente las manifestaciones prodrómicas de la esquizofrenia. Yung y cols. (1996)[186] resumieron las manifestaciones prodrómicas encontradas en estudios previos (ver tabla 5).

Dos dimensiones sintomáticas parecen ser las más frecuentes en esta fase: **los síntomas afectivos** (humor depresivo, pérdida de autoconfianza, sentimientos de culpa, ideas de suicidio y ansiedad) **y los síntomas negativos** (pérdida de energía, enlentecimiento global, dificultades para pensar y concentrarse) [5, 183].

Paradójicamente, el inicio de la esquizofrenia se caracteriza frecuentemente por síntomas que no son específicos del trastorno. Esto en parte explica las dificultades para el diagnóstico precoz. Este retraso en el diagnóstico o el error diagnóstico puede tener consecuencias importantes, como el retraso en el inicio de un tratamiento adecuado.

Tabla 5. Manifestaciones prodrómicas de la esquizofrenia descritas en diferentes estudios (Yung y cols., 1996 modificada)[186]

Manifestaciones de la fase prodrómica	
Síntomas pseudoneuróticos	Ansiedad
	Inquietud
	Furia, irritabilidad
Síntomas relacionados con el afecto	Depresión
	Anhedonia
	Culpa
	Pensamientos suicidas
	Inestabilidad emocional
Cambios en la voluntad	Apatía, pérdida de iniciativa
	Pérdida de intereses
	Fatiga, pérdida de energía
Cambios cognitivos	Preocupación, ensimismamiento
	Bloqueo de pensamiento
	Alteración de la atención, dificultad para concentrarse
	Disminución de la capacidad de abstracción
Síntomas físicos	Quejas somáticas
	Pérdida de apetito
	Alteraciones del sueño
Otros síntomas	Fenómenos obsesivo-compulsivos
	Aumento de la sensibilidad interpersonal
	Cambio en el sentimiento del <i>self</i> , de la experiencia de los otros o del mundo.
	Cambios psicomotores
	Discurso alterado
	Alteraciones sensorio-perceptivas
	Susplicacia
	Cambios en el afecto
Cambios conductuales	Deterioro en el funcionamiento académico, laboral o social
	Aislamiento social
	Comportamiento extraño
	Comportamiento agresivo, disruptivo

La duración del tiempo sin tratamiento de las psicosis se ha asociado con un peor pronóstico respecto al funcionamiento, la calidad de vida, la gravedad de las manifestaciones y la respuesta al tratamiento [187]. Por esta razón, en todo el mundo se están dedicando importantes esfuerzos para la detección precoz de las psicosis y especialmente de la esquizofrenia [15, 17, 21, 23-26, 28, 188].

Con el objetivo de encontrar “claves clínicas” que ayuden a predecir la transición hacia la esquizofrenia, en los últimos 20 años se han realizado un gran número de estudios en búsqueda de poblaciones en riesgo de transición a la esquizofrenia.

2.3.2 Diagnóstico precoz (poblaciones de altísimo riesgo de progresión a psicosis).

Basándose en el estudio previo de la fase prodrómica y de los factores de riesgo, los investigadores han descrito de forma consistente un síndrome que conlleva un riesgo sustancial de progresión en el futuro próximo a un episodio psicótico agudo, y particularmente a la esquizofrenia.

Los términos utilizados para denominar a este síndrome son variados: “estado mental de riesgo” (“At-Risk Mental State o ARMS”), “síndrome de riesgo de psicosis” (“Psychosis Risk Syndrome”), “de altísimo riesgo” (“Ultra High Risk o UHR”), “elevado riesgo clínico” (“Clinical High Risk o CHR”) y “pródromo putativo (“putative prodrome”) [189].

Considerar a alguien “en riesgo” supone cumplir uno de los tres criterios establecidos para el síndrome de riesgo de psicosis: (i) estado de síntomas psicóticos atenuados, (ii) estado de síntomas psicóticos breves e intermitentes y (iii) riesgo genético asociado a un deterioro funcional.

- El estado de *síntomas psicóticos atenuados* (*Attenuated Psychotic Symptoms o APS*) señala el inicio o el empeoramiento de síntomas psicóticos atenuados en los últimos 12 meses al menos en uno de los siguientes cinco grupos de síntomas: contenido inusual del pensamiento, suspicacia/paranoia, grandiosidad, alteraciones sensorio-perceptivas y comunicación desorganizada.
- Los sujetos con síntomas psicóticos breves e intermitentes (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms o BLIPS*) son calificados como prodrómicos si

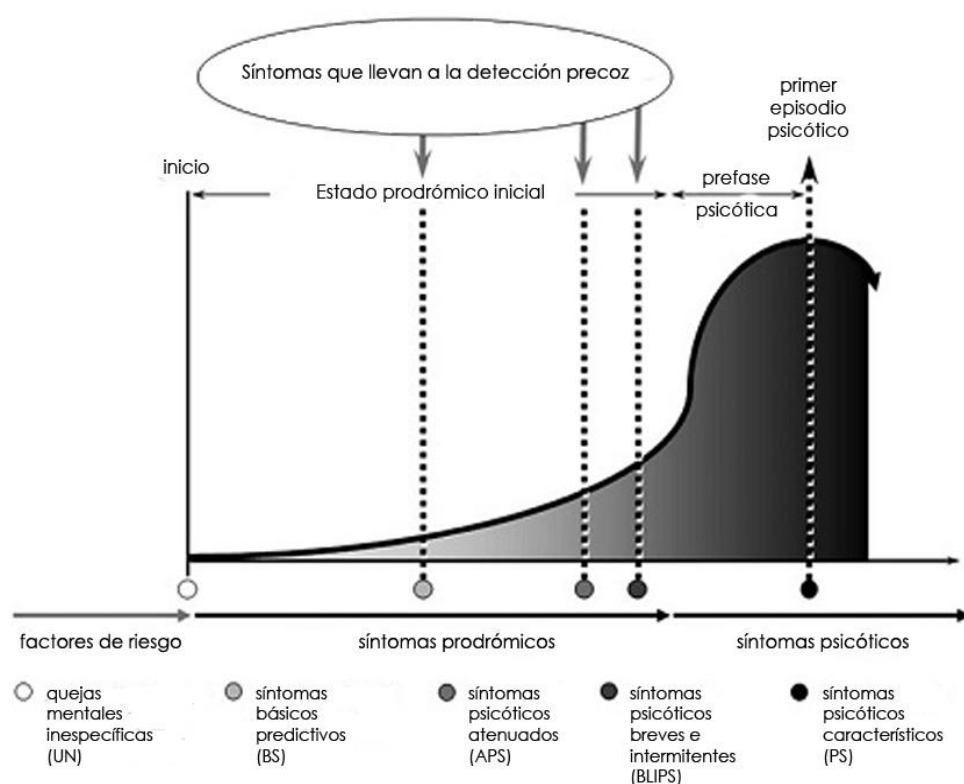
presentan síntomas psicóticos en los últimos tres meses por debajo del umbral requerido para el diagnóstico de trastorno psicótico en el eje I del DSM-IV.

- El riesgo genético (*Genetic Risk*) se considera cuando existe una historia de psicosis en los familiares de primer orden o el diagnóstico de trastorno esquizotípico de personalidad [20]. Para formar parte de la población de riesgo, el “riesgo genético” se tiene que asociar a un deterioro funcional del 30% en la puntuación de la escala de evaluación global del funcionamiento (Global Assessment of Functioning o GAF scale) en los últimos 12 meses.

Una aproximación complementaria propone añadir un subgrupo de síntomas básicos (Basic Symptoms o BS) que consisten en alteraciones sutiles y subclínicas de la experiencia subjetiva del pensamiento, discurso y la percepción del proceso que raramente es percibido por el exterior [21, 190, 191], aunque pocos estudios han comprobado su utilidad [32].

Las manifestaciones sindrómicas descritas parecen seguir una secuencia temporal *en dirección* hacia el primer episodio psicótico agudo. Esta secuencia (de más tempranas a más tardías) sería la siguiente: quejas y síntomas inespecíficos (UN)– síntomas básicos predictivos (BS)–síntomas psicóticos atenuados- (APS)– síntomas psicóticos breves e intermitentes (BLIPS/PS)” (ver figura 4).

Figura 4. Gráfico de la evolución sintomática del síndrome prodrómico.
(Schultze-Lutter y cols., 2006, modificada)[190]



Para evaluar la capacidad predictiva del síndrome de riesgo de transición a psicosis se han realizado múltiples estudios prospectivos en los últimos 20 años [21, 23-26, 28, 188, 190, 191]. Estos estudios estiman el riesgo de transición a psicosis entre 15-48% al año o a los dos años tras el diagnóstico.

Aunque las tasas de no conversión a la psicosis varían en la literatura, esta tasa engloba a una mayoría (50-85%) de los sujetos [192-194]. Esto significa que la mayoría de las personas que son identificadas como personas “en riesgo” no realiza la conversión a psicosis. El error diagnóstico puede ser iatrogénico para los falsos positivos, pues puede provocar ansiedad, estigmatización [195], la restricción de las aspiraciones, la exposición a efectos secundarios, la pérdida de confianza y de seguridad [194]. Para mejorar la precisión en la detección de estos pacientes, algunos autores proponen que la gravedad de determinados síntomas como el aislamiento social, la anhedonia y las puntuaciones bajas en GAF pueden predecir mejor la transición [37, 196].

Se conoce poco sobre el curso y pronóstico de los sujetos “en riesgo” que no realizan la transición a psicosis. Addington y cols. [31] encontraron que tras un año de seguimiento,

estos sujetos mejoraban en las valoraciones de los APS y los BLIPS. Sin embargo, al año de seguimiento el 43% de la muestra aun contaban con un síntoma positivo y el 41% a los dos años. En las evaluaciones de seguimiento el funcionamiento social y laboral era significativamente más bajo comparado con los sujetos no psiquiátricos. Por lo que estos síndromes subclínicos, no solo indicarían un riesgo específico para desarrollar un trastorno psicótico sino que predispondrían a uno o a varios de los más frecuentes trastornos psiquiátricos [197]. Como por ejemplo, el trastorno obsesivo compulsivo, la fobia social [197, 198] y los trastornos por abuso de sustancias [199].

Estas experiencias cercanas a la psicosis ocurren frecuentemente en la población general [36, 197] especialmente en adolescentes y adultos jóvenes en una variedad de estados mentales, que pueden ser transitorios y no tienen por qué representar un riesgo de transición a la psicosis [200]. Incluso existen evidencias de que en un subgrupo de "en altísimo riesgo (UHR)" estos síntomas representarían un fenómeno transitorio y podrían ocurrir sin representar un riesgo aumentado hacia la psicosis [192].

Los estudios previos sobre las poblaciones de alto riesgo muestran que este riesgo desaparece progresivamente a medida que aumenta la distancia en el tiempo [37]. Los estudios recientes muestran una remisión del riesgo de la mayoría de los sujetos previamente "en riesgo" [192]. Este hallazgo podría estar sobreestimado ya que la mayoría de los estudios tienen una duración media de 18,6 meses [32] cuando la duración media del periodo prodrómico sería de unos 5 años (60 meses). Algunos "no conversores" podrían estar todavía en riesgo de transición a la psicosis. Sin embargo, la mayoría de la población estudiada presenta síntomas psicóticos atenuados, por lo que la distancia temporal descrita hasta el primer episodio psicótico se reduciría a 13,2 meses de media [5].

La interpretación y la generalización de los resultados de estos estudios a la población general y a la práctica clínica habitual están limitadas, por el pequeño tamaño muestral, el sesgo de selección de los sujetos, derivados a clínicas especializadas por sospecha de psicosis, y la ausencia de enmascaramiento. Sin embargo en un estudio reciente longitudinal multicéntrico en el que se hizo el seguimiento de 219 adolescentes a lo largo de 2,5 años, se encontró que la combinación de tres factores (como por ejemplo, el riesgo genético con una reciente disminución del funcionamiento, el contenido inusual del pensamiento y la suspicacia o la paranoia o un deterioro del funcionamiento social) se asociaban con una capacidad predictiva de conversión a la psicosis del 74-81% [37]. En

una reciente revisión, Thomas R. Insel propone la incorporación de técnicas de neuroimagen [201] y test neuropsicológicos (que permitan medir el tiempo de reacción y la memoria verbal [202, 203]), para aumentar la capacidad de detección de estos pacientes en riesgo y la capacidad predictiva positiva del síndrome prodrómico [204].

Este autor, desde una perspectiva del neurodesarrollo, describe la esquizofrenia como una trayectoria que comienza en la edad perinatal, pasando por un periodo latente hasta el primer episodio psicótico y termina cuando el trastorno ya está establecido. Distingue cuatro etapas o hitos en este recorrido: etapa de riesgo, prodrómica, episodio psicótico agudo y discapacidad crónica. Para cada una de estas etapas describe las características y estrategias para mejorar la detección y la intervención (ver tabla 6).

Tabla 6. Etapas de la esquizofrenia (Insel 2010, modificada)[204]

Etapa	Etapa I	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
Características	Vulnerabilidad genética Exposición al ambiente	Déficits cognitivos, conductuales y sociales Búsqueda de ayuda	Pensamiento y conductas alteradas Cursos intermitente	Pérdida de función Complicaciones médicas Encarcelamiento
	Ninguno o déficit cognitivo moderado	Cambio en el rendimiento académico y funcionamiento social	Pérdida aguda del funcionamiento y estrés familiar	Encarcelamiento Desempleo, exclusión social
Diagnóstico	Secuencia genética Historia familiar	Entrevista semiestructurada de síntomas prodrómicos (SIPS) Evaluación cognitiva Neuroimagen	Entrevista clínica Pérdida de <i>insight</i>	Entrevista clínica Pérdida de función
Intervención	Desconocida	¿Entrenamiento cognitivo? ¿Ácidos grasos poliinsaturados? ¿Apoyo familiar?	Medicación Intervención psicosocial	Medicación Intervención psicosocial

2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y COMORBILIDAD

2.4.1 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de esquizofrenia es uno de los diagnósticos más consistentes en psiquiatría y existen razones para pensar que la esquizofrenia es una entidad nosológica diferente: (i) ha persistido a lo largo de la historia y a través de las culturas [205], (ii) presenta un patrón familiar, (iii) un curso y pronóstico, (iv) y respuesta al tratamiento característicos.

Sin embargo, a menudo el diagnóstico diferencial con otras entidades puede ser una tarea compleja debido a que la presentación clínica de la esquizofrenia varía en función del momento evolutivo [5] la presencia de trastornos comórbidos como trastorno por abuso de sustancias o de personalidad [206] y el solapamiento con las manifestaciones de otros trastornos como los afectivos y de ansiedad.

Dado que en la mayoría de los casos el diagnóstico de esquizofrenia se plantea a raíz del primer episodio psicótico agudo, el diagnóstico diferencial se realiza fundamentalmente con las siguientes entidades:

1. Trastornos del espectro de la esquizofrenia

Los síntomas psicóticos de la esquizofrenia pueden ser idénticos a aquellos del trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno de ideas delirantes pero a diferencia del anterior la duración de los mismo y el pronóstico es diferente. Con frecuencia, estos trastornos son la antesala del diagnóstico definitivo de esquizofrenia (y en menor proporción, de trastornos afectivos). El trastorno esquizofreniforme se diferencia de la esquizofrenia en la menor duración de los síntomas (entre uno y seis meses) [207]. El 75% de los casos será diagnosticado de esquizofrenia a lo largo de los seis meses de seguimiento [208, 209]. El trastorno psicótico breve tiene una duración aún menor que el trastorno esquizofreniforme, entre un día y un mes, y para el diagnóstico debe existir un precipitante traumático claro.

El trastorno esquizoafectivo comprende una combinación de síntomas que cumplen los criterios diagnósticos de esquizofrenia y de un episodio afectivo, que puede aparecer simultáneamente, sucesivamente y puede estar precedido de un periodo donde sólo existen síntomas de esquizofrenia [207].

En presencia de ideas delirantes durante un mes y ausencia de los otros síntomas de la esquizofrenia y los trastornos afectivos el diagnóstico de trastorno de ideas delirantes sería el indicado.

2. Trastorno bipolar

Los pacientes esquizofrénicos pueden presentar episodios en los que se combinen manifestaciones psicóticas y afectivas que sean similares a las del trastorno bipolar. Esta es una de las causas más importantes de confusión diagnóstica [210, 211]. Bromet y cols. [212], propone que ante un primer episodio psicótico, un mejor grado de funcionamiento psicosocial y la presencia de síntomas depresivos se asociaría al trastorno bipolar.

3. Trastornos de personalidad

Algunos trastornos de personalidad comparten síntomas con la esquizofrenia como el trastorno esquizotípico, esquizoide y límite de la personalidad. En este caso las manifestaciones serían atenuadas y las presentarían a lo largo de la vida sin suponer una ruptura biográfica.

4. Trastornos por abuso de sustancias

El consumo de sustancias psicoestimulantes y sobre todo de cannabis puede producir síntomas similares a los de la esquizofrenia [213]. La desaparición de esta sintomatología en un breve periodo de tiempo una vez que ha desaparecido el consumo nos permitiría hacer el diagnóstico diferencial con la esquizofrenia. Pero en ocasiones es difícil aclarar la relación temporal entre el consumo de tóxicos y la aparición o desaparición de los síntomas de esquizofrenia, sobre todo cuando no existe un periodo libre de consumo y las tasas de comorbilidad con la esquizofrenia son muy elevadas [206].

5. Trastorno obsesivo compulsivos y los trastornos disociativos

Las manifestaciones obsesivo-compulsivas graves pueden enmascarar un proceso esquizofrénico [214]. Los trastornos disociativos pueden ser confundidos con la esquizofrenia. A menudo los trastornos disociativos cursan con síntomas de primer rango de Schneider (sobre todo el trastorno de identidad disociativa). Para realizar el diagnóstico diferencial entre estos síntomas disociativos y los síntomas de esquizofrenia, Shibayama y cols.[215], proponen examinar las experiencias

subjetivas, como la percepción delirante y la pasividad somática, ausentes en los trastornos disociativos.

6. Enfermedades médicas

Un gran número de condiciones médicas (ej.: epilepsia temporal) y sustancias pueden producir cuadros psicóticos (ej.: psicoestimulantes) y catatónicos similares a la esquizofrenia. La presencia de alteración del nivel de conciencia y la relación temporal entre el inicio de la psicosis y la edad de aparición de la sintomatología, pueden ser claves en el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia con estas entidades.

2.4.2 Comorbilidad psiquiátrica

Tanto en las fases iniciales, en el primer episodio psicótico y a lo largo del curso del trastorno es frecuente la aparición de trastornos comórbidos: de ansiedad (de angustia, obsesivo-compulsivo y de estrés postraumático), depresivos, y sobre todo por abuso de sustancias.

Se estima que la prevalencia de los diagnósticos comórbidos en la esquizofrenia es del 50% para la depresión, 47% para el trastorno de abuso de sustancias, 29% para el trastorno por estrés postraumático, 23% para el trastorno obsesivo-compulsivo y 15% para el trastorno de pánico, que en todos los casos supera la prevalencia de estos trastornos en la población general.

La relación de estos trastornos comórbidos con la esquizofrenia sigue siendo materia de estudio. En algunos casos estos trastornos preceden al diagnóstico de esquizofrenia y podrían constituir marcadores de vulnerabilidad, manifestaciones de las etapas tempranas (o prodrómicas) o factores de riesgo; en otros casos aparecen en el primer episodio psicótico o a lo largo de la enfermedad y podrían constituir síntomas propios de la esquizofrenia y de su evolución natural, efectos secundarios del tratamiento psicofarmacológico; o sugerir una susceptibilidad común. En cualquier caso siempre su concurrencia supone un peor pronóstico y una menor adherencia al tratamiento [206].

La importancia del estudio de estos trastornos comórbidos reside precisamente en sus posibles implicaciones etiopatológicas, pronósticas y terapéuticas.

Esquizofrenia y depresión unipolar

La mayoría de los pacientes esquizofrénicos presentan un episodio depresivo en algún momento del curso del trastorno esquizofrénico. Estos síntomas depresivos pueden ser manifestaciones propias de la etapa prodrómica [25, 216, 217] del episodio psicótico agudo y del periodo postpsicótico [216]. También pueden ser secundarios al tratamiento antipsicótico o a alguna enfermedad médica [218] o reactivos a la comunicación del diagnóstico.

Esquizofrenia y abuso de sustancias

El abuso de alcohol y otras drogas es muy frecuente entre los pacientes esquizofrénicos [206] y tiene importantes consecuencias clínicas y pronósticas [206, 219]: más síntomas positivos, recaídas psicóticas más frecuentes, aumento del riesgo de violencia y suicidio, mayor presencia de comorbilidad, más riesgo de efectos secundarios de los antipsicóticos y de menor adherencia al tratamiento.

La prevalencia-vida del diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias en pacientes esquizofrénicos es de alrededor del 50% según diferentes estudios [206, 220].

Para explicar esta frecuente asociación se ha propuesto una relación causal, el autotratamiento de los síntomas negativos (como la apatía y la anhedonia)[221] o de los efectos adversos de los antipsicóticos.

Salvo en el caso del alcohol, existen evidencias de un posible papel etiopatogénico del abuso de drogas ilícitas y más específicamente del abuso de cannabis (ver apartado factores de riesgo). El abuso de cannabis podría tener un efecto acumulativo en el desarrollo de la esquizofrenia que se reflejaría en cambios progresivos en el cerebro observados en consumidores crónicos e importantes [222]. Ya que no todos los consumidores desarrollan esquizofrenia, se ha propuesto que sería necesaria la presencia de una vulnerabilidad genética [154].

Esquizofrenia y trastornos de ansiedad

Dentro de las importantes variaciones entre los diferentes estudios, se ha estimado una prevalencia del trastorno de pánico entre los pacientes con esquizofrenia del 15% [206] frente al 2,0% y 5,1% de la población general [223]. La relación temporal con la esquizofrenia sugirió que se trataba de manifestaciones prodrómicas. Aunque también

es frecuente (6%) su presencia en los pacientes con primer episodio psicótico [224] y suele asociarse a la presencia de ideas delirantes de tipo paranoide [225, 226]. La presencia del trastorno de pánico comórbido se relaciona con una mayor severidad psicopatológica [227-230] y con un aumento del riesgo de ideación y conducta suicida y de abuso de sustancias [231, 232].

Asimismo también la presencia de antecedentes de trastorno por estrés posttraumático (TEPT) es frecuente y se ha vinculado con un peor pronóstico [233-235]. Su mayor prevalencia en los pacientes esquizofrénicos respecto a la población general se justificaría por la mayor exposición a situaciones de riesgo, por deterioro de su entorno social y a los antecedentes de trauma infantil. En los antecedentes diagnósticos de los pacientes con un primer episodio psicótico entre un 10-22% cumplían criterios de TEPT y este precedía en uno o dos años al primer episodio psicótico agudo [224].

El trastorno obsesivo-compulsivo puede aparecer en el curso o en la fase prodrómica de la esquizofrenia [236]. La presencia del diagnóstico comórbido de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se asoció a un inicio más temprano de la esquizofrenia y una mayor incidencia de trastornos del espectro del TOC como el trastorno dismorfofóbico y el trastorno por tics [237], a un mayor deterioro de las funciones ejecutivas [238] y a un mayor riesgo de intento de suicidio [239]. Además de estas peculiaridades clínicas y pronósticas, el hallazgo de una agregación familiar entre los pacientes esquizofrénicos con TOC sugiere que podrían representar un subtipo de esquizofrenia [240].

2.5 REGISTRO DE CASOS PSIQUIÁTRICOS

La epidemiología de los trastornos mentales es una de las prioridades de los Servicios de Sanidad Pública en los países desarrollados a tenor de las implicaciones sanitarias y sociales.

El registro de casos psiquiátricos proporciona una información epidemiológica útil y fiable mediante el registro de todos los contactos psiquiátricos de la población durante largos periodos de tiempo [241]

Debido a que la esquizofrenia es una enfermedad habitualmente de curso crónico y se relaciona con alteraciones en el comportamiento social, la probabilidad de que un esquizofrénico contacte con los servicios de salud mental al menos una vez, es muy alta [38] si la red de cuidados está suficientemente desarrollada. Por este motivo, los registros de casos han llegado a ser un instrumento muy importante para la investigación y la

evaluación de los cuidados proporcionados a la pacientes diagnosticados con esquizofrenia.

Este tipo de registros permite estimar la incidencia y la prevalencia de un determinado trastorno. Además es una herramienta que permite la investigación de las asociaciones entre el riesgo de enfermar, el curso de la enfermedad y factores ecológicos, sociales u ocupacionales. La correlación de estos estudios con las cohortes de seguimiento (de nacimientos, gemelos o adopciones) posibilitaría investigar el impacto de los factores genéticos frente a los ambientales en la etiopatogenia de la esquizofrenia. Además proporcionan una base sólida para la investigación en cuestiones como la estabilidad y las transiciones diagnósticas a lo largo del tiempo.

En enfermedades (trastornos) que tienen un curso prolongado la fiabilidad diagnóstica aumenta en los registros de casos, porque el diagnóstico sucesivo y la observación del curso puede utilizarse para validar el primer juicio diagnóstico.

Desde 1936, los registros de casos psiquiátricos se han realizado en toda Europa. Desde los años 80, con la intención de investigar los trastornos mentales y evaluar la asistencia de los servicios de salud mental se han creado múltiples registros de casos psiquiátricos en España: en Madrid (1986), País Vasco (1983), Asturias (1985), Navarra (1987), Valencia (1990), La Rioja (1990) y Granada (1995).

Aun reconociendo su indudable valor epidemiológico, la mayoría acaban quedando relegados a amplios bancos de datos esperando ser “explotados”.

La reciente aplicación de los avances tecnológicos ofrece nuevas posibilidades en la investigación basada en estos registros. La nueva generación de registros de casos permite el registro electrónico de los casos, la extracción de bases de datos anónimas para la investigación y la comparación con otras bases de datos [242]. La generación de amplias fuentes de información clínica permitiría el análisis de la actividad clínica generada, comparar las estadísticas de morbilidad a nivel internacional y relacionar los resultados de la actividad clínica con los de investigación básica (genéticos, neuroimagen.. etc). Por lo tanto, en el momento actual donde la mayoría de la actividad clínica se registra de forma electrónica, las posibilidades de desarrollo y utilización de este tipo de diseño de estudio son prometedoras.

2.6 MODELOS EXPLICATIVOS DE PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN (LAS CADENAS DE MARKOV).

Aunque el diagnóstico de esquizofrenia suele coincidir con el primer ingreso psiquiátrico, existen datos consistentes de que la mayoría de los pacientes presentan manifestaciones neuropsiquiátricas inespecíficas y sutiles en los años previos al desarrollo del trastorno. Estas manifestaciones cada vez interfieren más en el funcionamiento del individuo y pueden motivar el primer contacto con el psiquiatra antes de que aparezcan síntomas psicóticos evidentes y sugestivos del diagnóstico de esquizofrenia. En ese momento, es posible que el paciente reciba el diagnóstico de otro trastorno. Los síntomas psicóticos suelen ser detectados una media de dos meses antes del primer episodio psicótico agudo y por tanto, del diagnóstico de esquizofrenia. Teniendo en cuenta esta serie de acontecimientos clínicos, se podría definir una secuencia de manifestaciones y posibles diagnósticos previos y medir la probabilidad de cambio desde un diagnóstico dado al de esquizofrenia.

Si se asume que la probabilidad de un diagnóstico particular durante un período de tiempo, puede estar determinada por el diagnóstico en los períodos anteriores, se puede analizar la secuencia diagnóstica desde un abordaje que tenga en cuenta esta influencia, como es el método de las cadenas de Markov [243].

Ya que la distribución diagnóstica depende del pasado más inmediato, se puede representar la evolución de este proceso calculando la probabilidad de cambio de un diagnóstico (o estado) a otro en cada uno de los instantes del período de seguimiento. El resultado de cada seguimiento es una matriz de probabilidades de transición $P(i/j)$, donde P es la probabilidad de diagnóstico i durante el siguiente instante del seguimiento, cuando el diagnóstico es j .

Para analizar las *probabilidades de transición* es necesario determinar el tiempo que transcurre entre dos cambios (que se denomina “instante” o “unidad de tiempo”) y los tipos de estado (diagnósticos) que se van a considerar. Además los estados no deben solaparse y deben ser excluyentes.

En los registros de casos psiquiátricos se codifican los diagnósticos a lo largo del tiempo y la utilización de modelos dinámicos como el de Markov (o los análisis de supervivencia) permitirían evaluar los procesos de cambio diagnóstico. En ocasiones, los datos de estos diagnósticos pueden perderse o pueden estar incompletos. Existe una versión del modelo

de Markov, el modelo oculto de Markov (o Hidden Markov Model-HMM) que es capaz de superar este grado de incertidumbre y generar una secuencia probable de estados al incluir estos diagnósticos inciertos e interpretarlos probabilísticamente como manifestaciones de un trastorno “escondido” subyacente.

La teoría de este proceso es muy útil para su aplicación en una gran variedad de situaciones y áreas de conocimiento como la biología, la economía y la física, entre otros.

En psiquiatría se han utilizado fundamentalmente para la evaluación de la utilización de los programas de salud mental en pacientes esquizofrénicos [244-247], cambios en las pautas de uso de sustancias en una cohorte de esquizofrénicos [248] o a los cambios en la medición de los sueños REM en pacientes normales, depresivos o esquizofrénicos [249].

2.7 REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.7.1 Estudios acerca de las trayectorias diagnósticas hacia la esquizofrenia.

En la búsqueda de estudios comparativos con el presente estudio se han incluido aquellos que examinan los antecedentes diagnósticos en la fase prodrómica o en las etapas previas en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

2.7.2 Estudios retrospectivos

Los primeros estudios acerca de la fase prodrómica de la esquizofrenia se basan en la evaluación retrospectiva en pacientes con un primer episodio psicótico. Aunque no incluyen datos de los antecedentes diagnósticos, describen los síntomas más frecuentes en esta fase.

Yung y cols.(1996)[186] revisaron la literatura previa acerca del periodo prodrómico incluyendo las descripciones de los síntomas y signos, los patrones y duración del pródromo en la esquizofrenia y en las psicosis afectivas. Estos autores realizaron una extensa descripción de los síntomas prodrómicos hallados por diferentes autores (ver tabla 5).

An der Heiden y cols. (2000), a partir de dos estudios epidemiológicos, examinaron el comienzo, curso y pronóstico de los pacientes esquizofrénicos (CIE-9: 295, 297, 298.3/4) [5]. Para el estudio retrospectivo de las manifestaciones prodrómicas, 232 sujetos (entre 12–59 años) que ingresaron por un primer episodio psicótico (muestra del estudio ABC [250] completaron una entrevista semiestructurada o IRAOS [4]. Esta entrevista proporcionó información acerca del inicio de la esquizofrenia en cuatro niveles diferentes: (a) síntomas específicos e inespecíficos (b) déficits psicológicos, sociales y cognitivos; (c) cambios en la vida social; y (d) comportamiento de búsqueda de ayuda. Además una submuestra de 115 pacientes del estudio ABC fueron seguidos prospectivamente durante un periodo de cinco años (desde la primera admisión hospitalaria). Durante el periodo de seguimiento se les evaluó mediante entrevistas estructuradas a los 6, 12 meses, 2, 3 y 5 años. Completaron estos resultados examinando los resultados del seguimiento a los cinco años de los pacientes de la cohorte de Mannheim [251]. Estos autores encontraron que en un 75% de los pacientes, el primer episodio psicótico estaba precedido por una fase prodrómica con una media de 5 años de duración y describieron los diez síntomas más frecuentes en esta etapa: inquietud (19%), depresión (19%), ansiedad (18%), dificultades de concentración y de pensamiento (16%), preocupación (15%), falta de autoconfianza (13%), falta de energía, enlentecimiento (12%), pobre funcionamiento laboral (11%), aislamiento social por desconfianza (10%) y aislamiento social por dificultad en la comunicación (10%). Los síntomas más precoces en esta etapa fueron los negativos y depresivos y estos últimos se relacionaron con un aumento en las puntuaciones de todos los síntomas del primer episodio psicótico y con un menor aplanamiento afectivo a medio plazo.

En el estudio ABC [250], el 81% de los sujetos presentaban síntomas depresivos una media de 4,3 años antes del primer ingreso (o primer episodio psicótico agudo); el 39% tenían síntomas depresivos persistentes, el 34% síntomas recurrentes, mientras que la presencia de un solo episodio depresivo fue infrecuente.

En otro estudio, Moler y Husby (2000) [252] examinaron en profundidad y de forma retrospectiva las experiencias subjetivas y conductuales previas al primer episodio psicótico. Con este fin, 19 sujetos entre 18 y 30 años que ingresaron de forma consecutiva en una unidad especializada desde febrero de 1994 a junio de 1996 y que fueron diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme (DSM-III-R, DSM-IV) fueron entrevistados por separado en la tercera y sexta semana tras la admisión. También se entrevistó a sus familiares. La evaluación se realizó mediante entrevistas semiestructuradas cualitativas y cuantitativas con el fin de identificar las posibles

dimensiones sintomáticas de la fase prodrómica. Estos autores, destacaron como potenciales dimensiones nucleares: “alteraciones en la percepción del self”, la “preocupación extrema y aislamiento secundarios a ideas sobrevaloradas” y cuatro dimensiones conductuales (el abandono de la escuela, universidad o el trabajo; cambio radical y mantenido de los intereses; pasividad social, aislamiento y cambio global en la apariencia o el comportamiento). Subrayaron además como causas del retraso diagnóstico en esta fase, la dificultad en la comunicación de estas experiencias por parte de los pacientes y la detección tardía por parte de los familiares de los cambios conductuales secundaria a una alta tolerabilidad.

lenciu y cols. (2005)[253] evaluaron retrospectivamente las manifestaciones prodrómicas, su relación con la duración de la enfermedad sin tratar y su posible efecto sobre el curso y el pronóstico al año de seguimiento. Se incluyeron en el estudio a 30 pacientes, de edades comprendidas entre 18 y 45 años con un primer ingreso por episodio psicótico y diagnóstico CIE-10: episodio psicótico breve con síntomas delirantes (17%), esquizofrénicos, o polimórficos, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia (27%), episodio esquizoafectivo o episodio afectivo con síntomas psicóticos incongruentes. Estos pacientes se examinaron con entrevistas estructuradas o semiestructuradas (entrevista semiestructurada de síntomas prodrómicos o SIPS, escala de síntomas prodrómicos o SOPS y escala de funcionamiento global o GAF). Los síntomas prodrómicos más frecuentemente descritos fueron: afecto delirante y perplejidad, comportamiento extraño, anhedonia social, afecto disfórico y deterioro del funcionamiento social y laboral.

2.7.3 Estudios prospectivos del pródromo

Estos estudios dieron lugar a la definición de un “síndrome prodrómico” y la elaboración de herramientas para la detección de este síndrome y de la población en riesgo de desarrollar esquizofrenia. En los últimos 20 años se han realizado múltiples estudios prospectivos sobre esta población “de riesgo” con el fin de comprobar la validez del “síndrome prodrómico” y de los instrumentos de detección de la población “en riesgo”. Aunque en los estudios se emplea el término psicosis, las claves sintomáticas para definir a la población de riesgo son síntomas relacionados con el espectro de la esquizofrenia. Todos los estudios encontrados emplean muestras pequeñas de sujetos derivados a clínicas especializadas por sospecha de riesgo de psicosis. Las tasas de desarrollo posterior de esquizofrenia en esta población son variables (entre el 15-45%), lo que se ha atribuido a diferencias metodológicas en la selección de la muestra. Por lo tanto, sólo un

porcentaje de estos pacientes representarán a los que padecerán esquizofrenia y el número de “falsos positivos” o falso pródromo de la esquizofrenia, puede ser elevado.

En algunos de estos estudios se describen los antecedentes diagnósticos de estos pacientes [31]. El interés por el estudio de la comorbilidad en este periodo está aumentando debido a que estos pacientes tienen una larga historia de contactos con los servicios de salud mental antes de ser identificados como “en riesgo” [34].

Estudios “comorbilidad y síndrome prodrómico”

Preda y cols. (2002)[34], estudió retrospectivamente los antecedentes psiquiátricos de 47 pacientes derivados por sospecha de riesgo de psicosis y diagnosticados de síndrome de riesgo prodrómico mediante una entrevista semiestructurada (SIPS) a una clínica especializada. El 60 % de los pacientes habían recibido diagnósticos psiquiátricos en el pasado y la mayoría más de un diagnóstico. Los diagnósticos más frecuentes fueron afectivos (23%), seguidos del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (17%). El 26% recibieron otro diagnóstico, entre ellos: síndrome de Asperger, trastorno del desarrollo, trastorno por tics, trastorno de conducta oposicionista, trastorno adaptativo y trastorno esquizotípico

Lenz y cols. (2004) [254], realizaron un estudio prospectivo en 82 adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados de “elevado riesgo clínico” (Clinical High Risk o CHR) (un sinónimo del “síndrome prodrómico”) y *psicosis similar a la esquizofrenia* (pero sin cumplir los criterios A, B o C del DSM-IV), derivados a una clínica especializada por sospecha de riesgo de psicosis. Entrevistaron al paciente y a los padres mediante una entrevista estructurada (SOPS) para evaluar las manifestaciones prodrómicas y para crear un algoritmo de clasificación operativo de los síntomas positivos y negativos en las poblaciones de “elevado riesgo clínico” para la esquizofrenia. El síntoma más frecuente fue el aislamiento social. En todos y sin diferencia aparecieron síntomas negativos atenuados y de desorganización conductual. Estos autores también describieron los trastornos comórbidos más frecuentes: la depresión mayor, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el trastorno de personalidad evitativo y del grupo A.

Meyer y cols. (2005)[33] examinaron a 24 adolescentes participantes en un estudio de una clínica especializada en la evaluación y prevención de estados prodrómicos (Center for the Assessment and Prevention of Prodromal States o CAPPS). Para la evaluación,

emplearon la información de las entrevistas estructuradas (DSM-IV), la Child Behavior Checklist (CBCL), y la información de las historias clínicas. El diagnóstico más frecuente fue el de depresión mayor [33], seguida de los trastornos de ansiedad no especificados y la fobia social. La mayoría de los participantes cumplieron criterios para al menos otra condición subclínica como trastorno obsesivo compulsivo, psicosis, hipomanía o manía y ansiedad generalizada. La CBCL reveló elevadas tasas de alteraciones afectivas y una amplia variedad de síntomas, como ocurría con los resultados diagnósticos y de los antecedentes clínicos. Debido a la amplia variedad de manifestaciones descritas y poco homogéneas, concluyeron que el DSM-IV no ofrecía un marco claro para describir las manifestaciones subclínicas que caracterizan a los pacientes con un estado prodrómico.

Velthorst y cols. [196], compararon las diferencias en las manifestaciones basales, el nivel de funcionamiento y el riesgo genético entre los pacientes en alto riesgo de desarrollar psicosis (UHR) que presentaron un episodio psicótico (UHR-T) y aquellos que no (UHR-NT). Con este propósito seleccionaron a 73 sujetos UHR entre 16 y 29 años que habían sido derivados a una clínica especializada (Academic Medical Center of the University of Amsterdam) por sospecha de riesgo de psicosis dentro del estudio Dutch Prediction of Psychosis Study (DUPS). A los participantes se les realizó una evaluación basal mediante entrevistas estructuradas (SIPS, Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms o BSABS y GAF) que incluyó la valoración de trastornos de eje I comórbidos mediante una entrevista estructurada (SCID o Structure Clinical Interview DSM-IV) y el seguimiento durante tres años. El 25% de estos sujetos UHR desarrollaron un cuadro psicótico en ese periodo de tiempo. Los resultados mostraron que la gravedad de determinados síntomas basales (funcionamiento global, aislamiento y anhedonia social y el pensamiento extraño) estaba relacionada con la transición a psicosis. En general este grupo presentaba mayores tasas de trastornos comórbidos del eje I (DSM IV) respecto al grupo que no realizaba la transición a psicosis siendo los más frecuentes los trastornos afectivos (UHR-T= 40% vs UHR-NT=11%), seguidos de los trastornos de ansiedad (UHR-T= 16% vs UHR-NT=5%), abuso de sustancias en remisión (salvo uso de cannabis) (UHR-T= 15% vs UHR-NT=4%), trastornos del desarrollo (UHR-T= 8% vs UHR-NT=4%) y pospuesto o sin especificar (UHR-T= 26% vs UHR-NT=8%).

Simon y cols. (2009)[200] investigaron la tasa de transición a psicosis tras un año de seguimiento en 72 pacientes entre 14 y 40 años, derivados por sospecha de riesgo de psicosis a una clínica especializada (Bruderholz Early Psychosis Outpatient Service in Switzerland) identificados como de alto riesgo de psicosis (UHR) mediante la escala de

síntomas prodrómicos (SOPS). Mediante esta escala la muestra se dividió en tres subgrupos: con síntomas psicóticos atenuados (APS, n=67), síntomas psicóticos breves e intermitentes (BLIPS, n=3) y riesgo genético y deterioro (GRD, n=2). Durante el seguimiento, se perdieron 23 sujetos. Del 49 restante, el 14,2 % desarrollaron un episodio psicótico (todos pertenecían al grupo APS), el 26,6 % mantuvo el estado UHR y el 59,2% remitieron completamente. No se encontraron diferencias demográficas ni clínicas en la evaluación basal entre los que desarrollaron la psicosis y los que no. Se evaluó la comorbilidad del eje I basal según los criterios DSM-IV de todos los pacientes identificados UHR: los trastornos afectivos (50%), trastornos de ansiedad (3%), trastornos disociativos (3%), trastorno esquizoafectivo (1,55%), trastorno esquizofreniforme (17%), psicosis breve (4,5%).

Addington y cols. (2011)[31] seleccionaron 300 pacientes que acudieron a 8 centros del estudio “North American Prodrome Longitudinal Study” y fueron identificados prospectivamente mediante entrevistas estructuradas de cumplir criterios del síndrome de riesgo psicótico (SIPS). Todos los participantes cumplían criterios para los síntomas psicóticos atenuados (APS). Se utilizó la entrevista estructurada *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)* para la evaluación diagnóstica del eje I y del eje II y la GAF para el funcionamiento psicosocial. Se realizaron varias evaluaciones de seguimiento trasversales: basal, al año y a los dos años de seguimiento. De estos 300, se seleccionaron 111 sujetos que no realizaron la transición a psicosis en el año de seguimiento y de los que se contaba con información clínica suficiente. En todos estos pacientes, al año de seguimiento se produjo una mejora significativa en los síntomas negativos y psicóticos atenuados, aunque el 43,3% presentaban al menos un síntoma psicótico atenuado al año de seguimiento, y el 42% a los dos años. En todos se encontró un funcionamiento sociolaboral más pobre que en los sujetos no psiquiátricos. Se estudió la comorbilidad del eje I (DSM-IV) basal, al año y a los dos años que se describen respectivamente a continuación: trastornos de ansiedad (53, 15%; 37, 84%; 31, 57%) trastornos afectivos (35,14%; 28,83%; 14,47%) y trastornos por uso de sustancias (10,81%; 9,91%; 3,9%) y manía (0,9%; 0,9%, 1,3%). Sólo en el 71% de la muestra se evaluaron los trastornos de eje II. De esta muestra de 79 sujetos, el 57% no tuvieron ningún diagnóstico, y el 29% tuvieron diagnósticos consistentes a lo largo de las siguientes evaluaciones: evitativo (n=5), límite (n=4), esquizotípico (n=3) y paranoide (n=3).

Yung y cols.(2003)[18] seleccionaron a 49 pacientes UHR para el estudio de la capacidad predictiva de determinados estados mentales y características de la enfermedad. Estos pacientes fueron evaluados y seguidos durante 12 meses o hasta el inicio de la psicosis. El 40,8% desarrollo un trastorno psicótico en los 12 meses de seguimiento. Los predictores de mayor riesgo encontrados fueron: la larga duración de los síntomas prodrómicos, el pobre funcionamiento en el momento de la evaluación inicial, síntomas psicóticos atenuados, los síntomas depresivos y de desorganización.

Rosen y cols. (2006)[14] seleccionaron a 29 casos, dentro de una muestra de sujetos derivados, entre febrero de 1998 y diciembre de 2003, a una clínica especializada de investigación en la detección y prevención de riesgo de psicosis (PRIME), que cumplieran los criterios de síndrome prodrómico según la entrevista estructurada *SIPS* y 29 que no (controles). La edad de los casos era entre 12,0–17,2 años y de los controles entre 12,3–39,7 años. Para el estudio, evaluaron retrospectivamente la presencia actual y de antecedentes de diagnósticos en el eje I y en el eje II utilizando la SCID (versión para el paciente) y la entrevista diagnóstica de los trastornos de personalidad (DIPD-IV). El 28% de los pacientes “prodrómicos” o casos cumplieran criterios en el momento de la evaluación para uno o más diagnósticos de los trastornos afectivos, seguido del 24% con uno o más diagnósticos de trastornos por uso de sustancias y uno o más diagnósticos de trastornos de ansiedad. El 48% cumplieran criterios según el DIPD-IV para uno o más diagnósticos del eje II. El 28% se asociaban al grupo A y el 24% se asociaban al grupo B de personalidad. Al examinar los antecedentes diagnósticos, el 76% tenían uno o más diagnósticos previos del eje I. Los más frecuentes fueron el trastorno depresivo mayor y la dependencia a cannabis. El 59% cumplieran criterios para uno o más antecedentes de trastornos depresivos, seguido del 31% de uso de sustancias y el 28% de uno o más trastornos de ansiedad. No se encontraron diferencias con los controles.

Salvo este último estudio, ninguno de los estudios previos utiliza entrevistas estructuradas para examinar las diferencias entre los antecedentes diagnósticos de los pacientes “en búsqueda de ayuda” y los controles. Esta comparación permite contrarrestar la sobrerrepresentación de diagnósticos de esta población por ser “buscadores de ayuda”.

Estudios de antecedentes diagnósticos de los pacientes esquizofrénicos en la infancia y la adolescencia.

No hemos encontrado estudios que describan los antecedentes diagnósticos de los pacientes esquizofrénicos en la fase prodrómica. Sin embargo, encontramos un estudio que los describe en la infancia y la adolescencia.

Rubino y cols. (2009) [255] compararon los antecedentes diagnósticos del eje I antes de los 18 años de 197 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, 287 diagnosticados de un trastorno depresivo y 132 diagnosticados de trastorno bipolar, según los criterios DSM-IV y 300 controles. Los antecedentes diagnósticos se evaluaron retrospectivamente mediante entrevistas estructuradas. En el grupo de los esquizofrénicos se encontró un aumento significativo del número de casos con diagnósticos tempranos del eje I respecto a los controles y una asociación significativa con el trastorno por déficit de atención de hiperactividad (TDAH), enuresis nocturna primaria y trastornos por "externalización".

Miller y cols.(2002)[256], encontraron que determinados comportamientos, sobre todo de aislamiento, delictivos o agresivos pueden predecir la transición a esquizofrenia, aunque el mejor predictor del inicio de un trastorno psicótico, son los síntomas psicóticos por sí mismos.

2.8 PERSPECTIVAS ACTUALES

Para mejorar la utilidad y la validez diagnóstica de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, se han realizado diferentes propuestas que se basan en los hallazgos clínicos, epidemiológicos y genéticos.

Según Eduard Vieta, la presencia de síntomas psicóticos en el trastorno bipolar y afectivos en la esquizofrenia podría reflejar el continuum de los trastornos psicóticos que se extendería desde la esquizofrenia al trastorno bipolar pasando por el trastorno esquizoafectivo y su lugar en este continuum condicionaría la respuesta a tratamiento. Esta propuesta se apoya además en los hallazgos de un solapamiento genético entre la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar. Los estudios de epidemiología genética sugieren que los familiares de pacientes con estos trastornos presentan un riesgo aumentado de padecer alguno de los otros trastornos del continuum. Incluso se han identificado genes candidatos (por ejemplo: neuregulina 1 o NRG1, disbindina, G72, y DISC 1) que aumentan el riesgo de padecer tanto el trastorno bipolar

como la esquizofrenia aunque según Michael Owen, no se ha podido demostrar que estos factores sean suficientes o necesarios (opiniones extraídas de www.psychiatry.org).

Jim van Os y cols. (2010)[36], mostró en un metaanálisis reciente que los síntomas psicóticos eran prevalentes en la población general, con tasas de prevalencia e incidencia del 8 al 3% respectivamente, es decir, unas 100 veces más frecuentes que las de los trastornos psicóticos. Estos sujetos con experiencias similares a las de los trastornos psicóticos presentaban además un grado de continuidad epidemiológica, psicopatológica, longitudinal, familiar y etiológica con la esquizofrenia y los trastornos relacionados y un mayor riesgo de psicosis que el resto de la población general. Determinadas variables vinculadas a la esquizofrenia (ej. bajo cociente intelectual verbal, bajo nivel educativo, vivir en ciudades, la dependencia al cannabis, trauma, síntomas neuróticos y pertenecer a una minoría étnica) también aparecían en esta población. En la etiología de la esquizofrenia, los estudios genéticos han sugerido la interacción de múltiples genes. Según este autor [36], esta interacción es esperable que dé lugar a un fenotipo continuo y que existan formas subclínicas en la población general.

Este hallazgo, junto a la difícil delimitación de los síntomas, etiología, tratamiento y pronóstico de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno psicótico transitorio, trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico inducido por sustancias, el trastorno psicótico sin especificar, el trastorno delirante y la depresión psicótica) y la heterogeneidad en la presentación clínica han impulsado la *reconceptualización* de la esquizofrenia desde una perspectiva dimensional.

En la actualidad, la combinación de 114 síntomas puede llevar al diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV y dependiendo del sistema de clasificación también existirían diferentes poblaciones. Según Jim van Os, una estrategia a seguir sería intentar encontrar grupos más homogéneos como el del “síndrome deficitario” [65] y agrupar los síntomas en dimensiones dando lugar a fenotipos cuantitativos (más próximo a lo que ocurre en la práctica clínica habitual).

Aunque no existen dudas de la presencia de características dimensionales en la esquizofrenia que se solapan con otros trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar y otros trastornos psicóticos y la presencia de estos síntomas en la población general, la utilidad clínica de esta aproximación está siendo cuestionada.

Según sus detractores, la aproximación dimensional enriquece la descripción del cuadro clínico, pero es menos efectiva a la hora de comunicar el estado del paciente entre profesionales.

Además, el empleo de un sistema dimensional podría convertir los cuadros clínicos en meras descripciones de signos y síntomas, que aumentaría la confusión y sería contraria a la práctica médica habitual al no poder asignar un diagnóstico definitivo. Y aunque proporciona una especificidad diagnóstica mayor, no aporta información acerca de la severidad de los diferentes subsíndromes.

Por lo tanto, con un sistema diagnóstico exclusivamente dimensional se perderían muchos de los logros alcanzados desde la introducción de los sistemas de clasificación categoriales, en cuanto al tratamiento y a la investigación de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Helzer y cols. (2006) [257] sugieren la combinación de las aproximaciones dimensionales y categoriales, con lo que se aprovecharían las ventajas de ambos modelos. Estos autores han propuesto mantener las categorías actuales pero con una subpuntuación de la gravedad de los síntomas o los subsíndromes. Esto resulta de especial importancia en la interfaz psicótica-afectiva y es la tendencia que aparentemente se va a seguir en las nuevas propuestas del DSM y el CIE.

2.8.1 Nuevas propuestas DSM V y CIE 11

En la actualidad, según los manuales DSM y CIE, la esquizofrenia constituye una entidad nosológica diferenciada y su diagnóstico se basa en el cumplimiento de un conjunto de criterios clínicos.

La variabilidad de la presentación clínica, la escasa validez de los subtipos de la esquizofrenia, la incertidumbre en los límites con otras entidades nosológicas como el trastorno esquizoafectivo y la dificultad para encontrar un sustrato biológico común a este síndrome, ha puesto en duda la validez del diagnóstico (DSM-IV y CIE-10) de la esquizofrenia.

Las nuevas propuestas para el DSM-V pretenden superar estas dificultades mediante una definición dimensional de la esquizofrenia. Esta aproximación aportaría además algunas ventajas en la evaluación pronóstica y terapéutica al tener en cuenta la presencia

y la intensidad de algunos síntomas. En investigación se facilitaría el estudio de sustratos genéticos y neurobiológicos comunes al delimitarse a dimensiones.

Nuevas propuestas del DSM-V

La nueva propuesta para el diagnóstico de la esquizofrenia implica:

a) La eliminación de la categoría diagnóstica trastorno esquizoafectivo, porque sus límites con la esquizofrenia no están claros [258-260]

b) La eliminación de los subtipos de la esquizofrenia ante la escasa evidencia en la utilidad y la estabilidad diagnóstica y la utilización en cambio de dimensiones. Estas dimensiones se han elegido según su importancia para el diagnóstico y el pronóstico. Serían: alucinaciones, ideas delirantes [260-262] conducta psicomotora anormal, desorganización, restricción de la expresión emocional y la abulia. Dependiendo de su intensidad en el último mes, se graduarían del 0 a 5. Una puntuación de dos o superior, se consideraría suficiente para el cumplimiento del criterio A de la esquizofrenia.

c) La adición de un epígrafe que especifique el curso.

d) El mantenimiento de los criterios B-F y mínimos cambios en el criterio A:

1. Diferenciación de la catatonia (como alteración psicomotora) del discurso y la conducta desorganizada.

2. Aclaración de los síntomas negativos. Se distinguen dos dimensiones: afecto restringido y abulia/asociabilidad. La distinción entre afecto restringido y abulia/anhedonia/asociabilidad se debe a que predicen de manera diferente la presentación clínica [263] el pronóstico funcional [263, 264] los déficits cognitivos [265, 266], los déficits emocionales [266, 267] y los déficits neurobiológicos [268]

3. Eliminación del criterio de "sólo 1 síntoma (alucinaciones o ideas delirantes) si éste es extraño" para el diagnóstico ya que no se ha encontrado una especificidad diagnóstica para estos síntomas (no son patognomónicos).

4. La necesidad de presentar al menos uno de los síntomas característicos: alucinaciones, ideas delirantes (distorsión de la realidad) o discurso desorganizado.

5. La evaluación de la función cognitiva. No se ha recomendado incluir el déficit cognitivo en los síntomas característicos, debido a su falta de especificidad [269, 270]. Las psicosis afectivas y no afectivas parecen compartir un patrón neurocognitivo similar, aunque difieren en el grado de afectación (mayor en las no afectivas) [271-274]. Sin embargo, se recomienda su inclusión como una dimensión fundamental a valorar dadas sus implicaciones en el funcionamiento global y sobre todo a nivel social [275-277].

6. Explicitar los síntomas afectivos dadas sus implicaciones pronósticas [278, 279] y la necesidad de tratamientos específicos [280, 281].

2.9 Resumen

Desde la primera descripción de la esquizofrenia hace más de 100 años, los intentos por encontrar un modelo capaz de describir y explicar la heterogeneidad clínica de este trastorno se han sucedido a lo largo de la historia. Las nuevas conceptualizaciones proponen una aproximación dimensional que reflejaría mejor la variabilidad clínica de la esquizofrenia. La presencia de síntomas psicóticos atenuados en la población general y el solapamiento de la esquizofrenia con otros trastornos psicóticos, podrían constituir diferentes grados de afectación dentro de un fenotipo común o "síndrome psicótico" a modo de continuum. Este fenotipo estaría constituido por cuatro dimensiones y el grado de afectación de cada una de ellas determinaría la necesidad de cuidados y la presentación clínica del trastorno. La variación en el nivel de afectación de cada una de estas dimensiones depende del efecto aditivo y acumulativo de la interacción genética ambiente. El concepto de fenotipo continuo es consistente con la teoría del neurodesarrollo en la que la vulnerabilidad para el desarrollo de la psicosis desde etapas tempranas aumenta en función de esta interacción genética-ambiente. Según este modelo, en cada etapa del "camino" hacia la esquizofrenia, aparecerían manifestaciones que indicarían el grado de vulnerabilidad para el desarrollo de la psicosis.

Los últimos avances en la investigación de la etiopatogenia de la esquizofrenia o de este fenotipo ampliado de trastornos psicóticos, sugieren que existirían "recorridos" del neurodesarrollo que dependerían del funcionamiento del aparato epigenético y que determinarían la aparición de un fenotipo tardío como la esquizofrenia. Estas trayectorias se podrían caracterizar mediante la integración de los hallazgos de las técnicas de neuroimagen, las evaluaciones neurocognitivas, los estudios genéticos y epidemiológico y generar nuevas hipótesis etiopatogénicas y claves que permitan la detección clínica de los sujetos en riesgo. Una de las etapas de mayor interés clínico es la prodrómica. La mayoría de los pacientes en este periodo contacta con los servicios de salud mental por quejas inespecíficas (afectivas y negativas) que suelen aparecer una media de 5 años antes de la aparición del primer episodio psicótico. Por este motivo, es frecuente que en ese momento reciban un diagnóstico diferente al de esquizofrenia y se retrase el inicio de un tratamiento adecuado. En nuestro estudio examinamos precisamente los diagnósticos previos de estos pacientes en el contexto de la práctica ambulatoria habitual.

Dado que una intervención en un estadio temprano del trastorno se ha relacionado con un mejor pronóstico, numerosos grupos de trabajo en todo el mundo están estudiando a los sujetos en riesgo de desarrollar esquizofrenia (y otras psicosis).

Estos grupos de trabajo han caracterizado a una población "en riesgo" o "síndrome prodrómico" y han desarrollado herramientas clínicas para la detección de estas poblaciones. Aunque estos sujetos han mostrado una mayor transición a la psicosis que la población general, el porcentaje de pacientes que no la realiza sigue siendo muy alto. Además la interpretación y la generalización de los resultados de estos estudios a la población general y a la práctica clínica habitual están limitadas por el pequeño tamaño muestral, el sesgo de selección de los sujetos, derivados a clínicas especializadas por sospecha de psicosis, la brevedad del periodo de seguimiento y la ausencia de enmascaramiento.

A diferencia de los previos nuestro estudio cuenta con un gran tamaño muestral, los sujetos son examinados en condiciones naturalísticas según llegan a los servicios de salud mental y se recoge la información de forma longitudinal durante un periodo prolongado de tiempo. Por lo tanto los resultados serán más representativos de esta población.

Los estudios sobre la comorbilidad psiquiátrica en la etapa prodrómica destacan que en el contexto de las clasificaciones actuales resulta muy difícil diferenciar las manifestaciones precursoras de la psicosis de un trastorno comórbido. Una mejor caracterización de los síntomas prodrómicos y de la comorbilidad psiquiátrica en esta etapa aumentaría la capacidad de identificar a las poblaciones en riesgo de psicosis y nuestro conocimiento del papel que juegan estos síntomas o cuadros comórbidos en el desarrollo de la psicosis.

En nuestro estudio, además de los diagnósticos previos al primer diagnóstico de psicosis se evaluará la probabilidad de progresión a la psicosis desde cualquiera de los diagnósticos previos con el fin de averiguar qué diagnósticos están más relacionados con el desarrollo de esquizofrenia. Para ello se utilizará una herramienta estadística dinámica: el modelo de cadenas ocultas de Markov.

3 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es realizar una evaluación ecológica en múltiples centros de salud mental de la evolución diagnóstica de los pacientes esquizofrénicos, desde su primer contacto con los centros de salud mental hasta el primer diagnóstico de esquizofrenia (de acuerdo con la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades).

Y así :

- Describir los antecedentes diagnósticos de la esquizofrenia y su secuencia temporal.
- Cuantificar la probabilidad de cambio diagnóstico desde un diagnóstico previo al diagnóstico de esquizofrenia.
- Describir los principales diagnósticos de confusión de la esquizofrenia a lo largo de la evolución.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes esquizofrénicos que contactan con los centros de salud mental.

A su vez, este estudio pretende servir de base para el contraste de las nuevas propuestas diagnósticas de la esquizofrenia y para futuras investigaciones sobre los patrones y causas de la evolución diagnóstica hacia la esquizofrenia.

3.2 HIPÓTESIS

1. Los pacientes antes de ser diagnosticados por primera vez de esquizofrenia, suelen recibir diagnósticos diferentes en las evaluaciones en centros de salud mental.
2. Los diagnósticos previos al de esquizofrenia podrían corresponderse con la aparición de síntomas iniciales de la esquizofrenia en distintas áreas sintomáticas.
3. Estos síntomas pueden ser asociados con una conceptualización dimensional de la esquizofrenia.
4. Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentarán patrones de comorbilidad prodrómicos que podrían corresponder con las diferentes dimensiones de la enfermedad.
5. Las secuencias de diagnósticos previos y su evolución hasta el diagnóstico de esquizofrenia pueden ser representadas probabilísticamente mediante modelos de Markov. La probabilidad de un diagnóstico particular durante un período de tiempo, puede estar determinada por el diagnóstico en los períodos anteriores.
6. Los pacientes con diagnósticos de esquizofrenia presentarán menor nivel de adaptación sociolaboral.
7. Los principales diagnósticos de confusión a lo largo de la evolución de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia serán trastornos psicóticos diferentes de la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos de personalidad.

4 METODOLOGÍA

4.1 FUNDAMENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

4.1.1 Consentimiento Informado

Este estudio no requiere el consentimiento informado del paciente ya que no se les ha realizado ninguna intervención adicional a parte de la asistencia clínica habitual y se ha garantizado el anonimato mediante el uso de un sistema de codificación numérica.

Este estudio ha sido aprobado por los comités de ética del Hospital Universitario 12 de Octubre y de la Fundación Jiménez Díaz.

4.1.2 Confidencialidad

Los protocolos y la base de datos fueron manipulados exclusivamente por los estadísticos, médicos y psicólogos que participaron en este estudio. Los pacientes se identificaron con un código numérico para mantener el anonimato de los usuarios tanto en la base de datos como a la hora de su utilización en procedimientos estadísticos. Los datos se almacenaron en un archivo informático protegido con un código de seguridad al que sólo tuvieron acceso los investigadores del estudio.

4.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

4.2.1 Origen de los datos

Los datos de este estudio han sido extraídos del *Registro Acumulativo de Casos Psiquiátricos de la Comunidad de Madrid*. En este registro se guardan los datos de todos los contactos psiquiátricos realizados por los usuarios con los Centros de Salud Mental públicos de la Comunidad de Madrid (España). Estos Centros de Salud Mental se incluyen dentro de los servicios de las Sanidad Pública Nacional que son financiados por los impuestos del Estado y proveen asistencia médica gratuita a todos los ciudadanos españoles y extranjeros legalizados.

Los datos del estudio incluyen los contactos recogidos entre enero 1980 y diciembre 2008. Durante el periodo del estudio 800.603 pacientes recibieron atención psiquiátrica y se realizaron un total de 10.609.960 evaluaciones psiquiátricas. Una descripción más detallada de la base de datos puede obtenerse en Carballo y cols. (2011)[282].

Desde 1980 a 1992 los diagnósticos están codificados según *la novena edición de la Clasificación internacional de las Enfermedades (CIE-9)* (OMS, 1978). Desde 1992 los diagnósticos están codificados según *la décima edición de la Clasificación internacional de las Enfermedades (CIE-10)* (OMS, 1992). Se recodificaron los diagnósticos de la CIE-9 MC utilizada por el CMBD a la CIE-10 empleando las tablas de conversión entre la CIE-9 y la CIE-10, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (www.madrid.org/iestadis/fijas/clasificaciones/corcie.htm). Estos diagnósticos fueron realizados por psiquiatras o psicólogos clínicos y registrados en cada visita (contacto) con el centro de salud mental. Los psicólogos o psiquiatras registraron un máximo de dos diagnósticos por paciente y visita (contacto).

Para asegurar la fiabilidad (y anonimato) de los datos registrados de cada usuario, a cada paciente se le asignó un número de identificación que se mantuvo a lo largo de todos los contactos con los Centros de Salud Mental. Además se revisaron todos los casos de la base de datos para eliminar aquellos que estuvieran duplicados. Como duplicados se define a aquellos pacientes con igual nombre, apellidos, género y año de nacimiento o igual número de identificación. También se eliminaron aquellos datos en los que había una elevada sospecha de duplicación.

4.2.2 Sujetos

Para este estudio se seleccionaron los pacientes del *Registro Acumulativo de Casos Psiquiátricos de la Comunidad de Madrid* que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: al menos un diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10, categoría F20) y tres o más atenciones por profesionales sanitarios psiquiatra/psicólogo clínico. Una vez seleccionado el grupo de pacientes a estudio (n=26.163), se examinaron los contactos previos al primer diagnóstico de esquizofrenia con los Centros de Salud Mental públicos (*Registro Acumulativo de Casos Psiquiátricos de la Comunidad de Madrid*). Los pacientes fueron seleccionados independientemente de la edad en la que se produjo la primera atención.

4.2.3 Descripción de la población del área de captación

La población de nuestro estudio pertenece al área de la Comunidad de Madrid. Las características sociodemográficas de esta población están resumidas en la tabla 6 según los datos del Instituto Nacional de Estadística (<http://www.madrid.org/iestadis>).

Tabla 7. Características sociodemográficas del área de captación de la muestra.

Características		Cifras
Áreas (hectáreas)		6070849
Densidad		809 hab/km ²
Población (2011/2001)	(6.489.680 /5.394.140 hab)	100%
Edad (años) (2006)		
	0-14	15,2%
	15-44	44,4%
	45-64	24,3%
	Mayores de 65	16,7%
Nacionalidad (censo 2011)		
	Nacionales	83,3%
	Extranjeros	16,7%
Sexo (censo 2007)		
	Mujeres	51,6%
	Hombres	48,4%
Estado civil (censo 2001)		
	Soltero	45,7%
	Casado	45,4%
	Viudo	5,6%
	Separado	1,9%
	Divorciado	1,4%
Nivel de estudios (censo 2001)		
	Analfabeto	2,0%
	Sin estudios	12,3%
	Primarios	20,5%
	Secundarios	25,9%
	Bachiller	16,6%
	Formación profesional	10,2%
	Titulado	10,7%
	Doctorado	1,6%
Actividad económica (censo 2001)		
	mayores de 16 años	
	Activo	36,7%
	Ocupado	32,1%
	Desempleo	4,5%
	No ocupado	26,7%

4.2.4 Ámbito

Las evaluaciones se realizaron en los centros de Salud Mental públicos de la Comunidad de Madrid desde enero 1980 a diciembre 2008.

La Comunidad de Madrid cuenta con una población total de 6.489.680 de habitantes [283] repartida en 11 áreas sanitarias y 34 distritos. En el estudio se utilizaron los datos recogidos de aproximadamente el 85% de los Centros de Salud Mental de la Comunidad de Madrid (tabla 6).

Tabla 8. Centros de Salud Mental de la Comunidad de Madrid incluidos en el estudio

Centros de Salud Mental de la Comunidad de Madrid
Servicios De Salud Mental De Chamartín II
Servicios De Salud Mental De Salamanca
Servicios De Salud Mental De Chamartín
Servicios De Salud Mental De Alcobendas
Servicios De Salud Mental De Ciudad Lineal
Servicios De Salud Mental De Fuencarral
Servicios De Salud Mental De Colmenar V.-La Cabrera
Servicios De Salud Mental De Móstoles
Servicios De Salud Mental De Parla
Servicios De Salud Mental De Aranjuez
Servicios De Salud Mental De Hortaleza
Servicios De Salud Mental De Arganzuela
Servicios De Salud Mental De Alcorcón
Servicios De Salud Mental De Retiro
Servicios De Salud Mental De Puente De Vallecas
Servicios De Salud Mental De Torrejón De Ardoz
Servicios De Salud Mental De Coslada
Servicios De Salud Mental De Tetuán
Servicios De Salud Mental De Arganda
Servicios De Salud Mental De Majadahonda
Servicios De Salud Mental De Collado Villalba
Servicios De Salud Mental De Moncloa li -Quintana-
Servicios De Salud Mental De San Blas
Servicios De Salud Mental De Carabanchel
Servicios De Salud Mental De Centro
Servicios De Salud Mental De Navacarnero
Servicios De Salud Mental De Villaverde
Servicios De Salud Mental De Usera
Servicios De Salud Mental De Barajas
Servicios De Salud Mental De Moratalaz
Servicios De Salud Mental De Chamberí
Servicios De Salud Mental De Latina
Ciempozuelos
Valdemoro
Servicios De Salud Mental De Villa De Vallecas

4.2.5 Instrumentos

En todos los ámbitos se utilizó un sistema de recogida y codificación de los datos similar: el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de cada paciente definido por la Comunidad de Madrid. El concepto de Conjunto Mínimo de Datos (CMBD) responde a una idea de consenso sobre qué datos básicos, a recoger de forma sistemática en el proceso asistencial del paciente, serían de utilidad para clínicos, gestores, planificadores, epidemiólogos, etc. aunque no cubrieran todas las necesidades de información que en este campo se plantean en cada una de estas disciplinas (OMS, 1996).

El CMBD del *Registro Acumulativo de Casos Psiquiátricos de la Comunidad de Madrid* incluye una *ficha de identificación* con los datos sociodemográficos de cada paciente (identificado con un código numérico), una *ficha de actividad* (diagnóstico) y una *ficha de alta*. En los menores de 18 años se complementan los datos sociodemográficos sobre escolarización y nivel de estudios y ocupación de los padres (ver apartado: Apéndice)

Para la codificación de los diagnósticos registrados en las fichas de actividad y alta, se utilizó, desde 1980 a 1992 la CIE-9 (OMS, 1978) y desde 1992 la CIE-10 (OMS, 1992). Se recodificaron los diagnósticos de las fichas de actividad y alta CIE-9 a la CIE-10, empleando las tablas de conversión entre la CIE-9 y la CIE-10, según criterios de la OMS (www.madrid.org/iestadis/fijas/clasificaciones/corcie.htm).

Los diagnósticos fueron realizados o supervisados por psiquiatras y psicólogos clínicos del Sistema Nacional de Salud. Estos psiquiatras/psicólogos clínicos, contratados por el Estado, cuentan con una formación estándar y una experiencia mínima de cuatro años en la evaluación y tratamiento de los pacientes. Están familiarizados con los criterios CIE (9ª y 10ª edición) y fueron adiestrados para la recogida del CDBM. Los psiquiatras/psicólogos pueden registrar un máximo de dos diagnósticos por paciente y por visita y además, desconocen el propósito del estudio.

4.2.6 Variables

La base de datos resultante contiene la información sociodemográfica (CMBD) y asistencial (diagnósticos) de 26.163 pacientes seleccionados y 1.455.063 visitas.

De cada paciente, se incluyeron todos los diagnósticos previos (desde el primer contacto con los Centros de Salud Mental) dentro del periodo entre enero 1980 y diciembre 2008. Sólo se incluyeron aquellos sujetos con un número mínimo de tres visitas desde el primer diagnóstico de esquizofrenia. La duración media del seguimiento fue de cuatro años y se calculó una media de 11,95 visitas al año (desviación estándar=19,91).

Para su posterior análisis, a cada paciente se le asignó una clave de identificación numérica y a cada asistencia se le asignó un número correlativo.

Grupos diagnósticos incluidos en el análisis

Para el análisis estadístico de los datos además del diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10, F20), se incluyeron todos los apartados del capítulo V de la CIE-10 (Tabla 9).

Tabla 9. Apartados del capítulo V de la Clasificación Internacional de Diagnósticos (10ª Edición): Trastornos Mentales y del Comportamiento

- **(F00-F09)** Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos
- **(F10-F19)** Trastornos mentales y de comportamiento debidos al consumo de psicotrópicos
- **(F20-29)** Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes*
- **(F30-39)** Trastornos del humor (afectivos)*
- **(F40-49)** Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos
- **(F50-59)** Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos
- **(F60-69)** Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto
- **(F70-79)** Retraso mental
- **(F80-89)** Trastornos del desarrollo psicológico
- **(F90-F98)** Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia

**Ver más abajo detalle categorías F20-29 y F30-39*

(F20-29) Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes	(F30-39) Trastornos del humor (afectivos)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ (F20) <u>Esquizofrenia</u> ➤ (F21) <u>Trastorno esquizotípico</u> ➤ (F22) Trastorno de ideas delirantes persistentes ➤ (F23) Trastornos <u>psicóticos</u> agudos y transitorios ➤ (F24) Trastorno de ideas delirantes inducidas ➤ (F25) Trastornos esquizoafectivos ➤ (F28) Otros trastornos <u>psicóticos</u> no orgánicos Psicosis no orgánica sin especificar 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ (F30) Episodio maniaco ➤ (F31) <u>Trastorno bipolar</u> afectivo ➤ (F32) Episodio <u>depresivo</u> ➤ (F33) Trastorno depresivo recurrente ➤ (F34) Trastornos afectivos persistentes ➤ (F38) Otros trastornos afectivos ➤ (F39) Trastorno afectivo sin especificar

4.2.7 Métodos de análisis

4.2.7.1 Análisis de los datos sociodemográficos

Para la descripción de los datos sociodemográficos, los diagnósticos previos y la comorbilidad en la muestra se utilizó la herramienta estadística SPSS versión 20.

4.2.7.2 Primer diagnóstico de esquizofrenia y antecedentes diagnósticos

Se utiliza un modelo de regresión de Cox para estimar la posible influencia (o factor de confusión) del género y el número de diagnósticos previos, en la edad del primer diagnóstico de esquizofrenia). Se define "evento" tener "diagnóstico de esquizofrenia" y tiempo hasta el evento "edad del primer diagnóstico de esquizofrenia". El modelo estima el tiempo hasta el diagnóstico de esquizofrenia (variable edad_f2) en función de una serie de factores (género o número de diagnósticos previos).

De 26.163 casos para el análisis se han considerado un total de 25.834 casos. 329 casos no se incluyen por carecer de información sobre alguna de las variables incluidas en el modelo .

Inicialmente se incluyen en el modelo todos los factores y, utilizando una técnica de selección hacia atrás ("backward selection"), se eliminan automáticamente aquellos factores no estadísticamente significativos (los diagnóstico previos F5 y F8).

4.2.7.3 Transiciones diagnósticas

Una vez construida la base de datos con los diagnósticos previos al primer diagnóstico de esquizofrenia se examina de forma longitudinal la evolución diagnóstica a lo largo del tiempo.

Para determinar la probabilidad de cambio desde un diagnóstico previo al diagnóstico de esquizofrenia es necesario conocer la frecuencia de cada uno de los diagnósticos previos, la secuencia temporal de los mismos y su capacidad para predecir el primer diagnóstico de esquizofrenia.

Si consideramos el diagnóstico como un estado, una herramienta estadística que permite calcular la probabilidad de cambio desde un *estado* previo al siguiente *estado* son los modelos de Markov.

4.2.7.4 Los modelos de Markov

Son conjuntos de variables aleatorias o estocásticas dependientes del tiempo para los cuales se cumple la propiedad de Markov. Esta propiedad implica que el modelo se basa únicamente en su pasado inmediato, o en otras palabras, que las probabilidades condicionales sobre el estado presente, futuro y pasado del sistema son independientes. El estado presente resume toda la información relevante para establecer la probabilidad de un estado futuro. La importancia práctica de los modelos de Markov se debe a que una vez asumimos que la propiedad de Markov es válida para un proceso aleatorio podemos construir un modelo estocástico de dependencia simple para este proceso, de tal manera que cuanto mayor sea el tiempo entre dos estados menor sea la probabilidad que les una. Generalmente estos modelos se construyen en base a unidades discretas de tiempo y se denominan cadenas de Markov, sin embargo el tiempo también puede tomar valores continuos en un modelo. Para más información pueden consultar: S.P. Meyn and R.L. Tweedie (1993), Markov chains and stochastic stability. Springer-Verlag, London. Disponible en: probability.ca/MT.

4.2.7.5 Aplicación de los modelos de Markov a nuestro estudio

En nuestra base de datos una parte de los diagnósticos son inciertos. Los modelos ocultos de Markov en tiempo continuo (continuous-time hidden Markov model o CT-HMM) permiten identificar los patrones temporales de las secuencias diagnósticas más probables incluso con diagnósticos incompletos o perdidos. Estos diagnósticos inciertos son incluidos en el análisis y son interpretados probabilísticamente como manifestaciones de un trastorno “escondido” subyacente.

Para construir este modelo es necesario conocer las siguientes variables: i) frecuencia de transición entre diagnósticos, ii) el tiempo transcurrido entre las visitas (contactos), iii) la incertidumbre diagnóstica en parte de los registros. Con estos parámetros se construye una matriz en la que se representa con la sigla “ q_{ij} ” a la fuerza de la relación causal entre los estados (diagnósticos) “i” y “j”. El tiempo entre los estados clínicos se representa en la suma de los elementos de cada fila “ $q_i = \sum_j q_{ij}$ ”. Esta suma es elevada si el tiempo entre “i” y el siguiente estado es corto.

Mediante un gráfico (ver figura 11) se representa la probabilidad de cambio entre diagnósticos. El tamaño de los círculos indica la frecuencia del diagnóstico en la muestra. El color y la anchura de las líneas describen la fuerza de las interacciones de acuerdo con el modelo.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN MUESTRAL

5.1.1 Datos sociodemográficos

Distribución por sexos

De los 26.163 pacientes seleccionados 53,3% son mujeres y 46,7% son varones con porcentajes similares a los de la población de la Comunidad de Madrid (INE censo 2007).

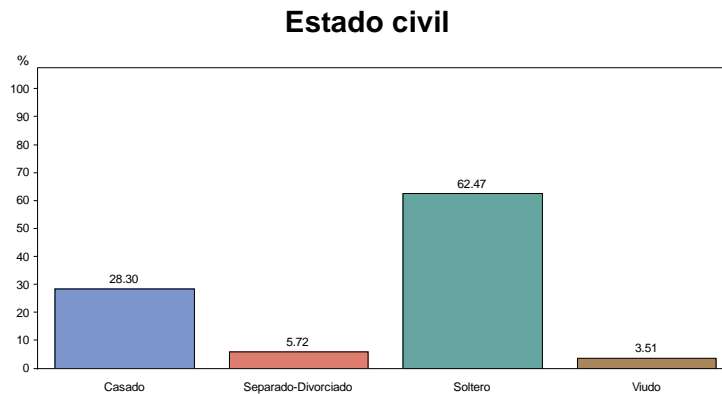
Estado civil

El 62,5% están solteros, cifra muy superior a la de la población general (45,7%). Este exceso de solteros proviene del menor número de casados (28,3% frente al 45,5% de la población general).

Tabla 10. Estado Civil

Estado civil	Nº casos	% Total	% Válidos	% Acumulado
Casado	7.130	27,3	28,3	28,3
Separado-Divorciado	1.442	5,5	5,7	34,0
Soltero	15.741	60,2	62,5	96,5
Viudo	885	3,4	3,5	100,0
Sin datos	965	3,7		
Total	26.163	100,0		

Figura 5. Estado civil



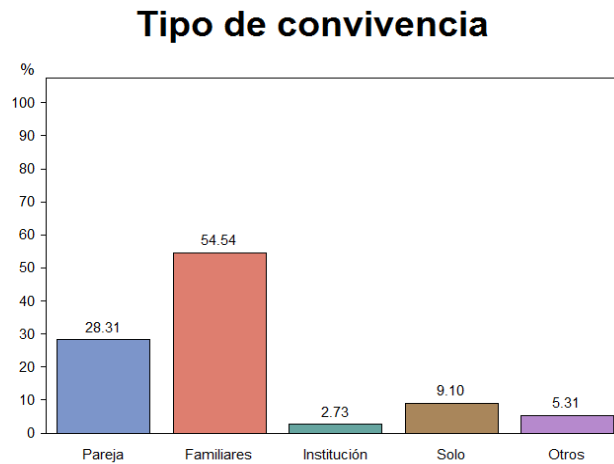
Tipo de convivencia

La mayoría de los pacientes viven con la familia de origen (54,5%) o con su pareja (28,3%). Sólo el 9, 1% viven solos y un pequeño porcentaje viven en instituciones (2,7%) o en otros dispositivos (1,3%).

Tabla 11. Tipo de convivencia

Tipo de convivencia	Nº casos	% Total	% Válidos	% Acumulado
Pareja	7.314	28,0	28,3	28,3
Familiares	14.091	53,9	54,5	82,9
Institución	705	2,7	2,7	85,6
Solo	2.352	9,0	9,1	94,7
Otros	1.373	5,2	5,3	100,0
Sin datos	328	1,3		
Total	26.163	100,0		

Figura 6. Tipo de convivencia



Nivel educativo alcanzado

Respecto al nivel educativo, más de dos tercios (66,9%) tienen una formación igual o inferior al graduado escolar (frente al 34,8% de la población general). Y un 9,7% cuenta con una titulación de grado superior.

Tabla 12. Nivel educativo

Nivel educativo	Nº casos	% Total	% Válidos	% Acumulado
Sin estudios	2.758	10,5	11,5	11,5
Primaria	8.239	31,5	34,5	46,0
Graduado escolar	4.986	19,1	20,9	66,9
Bachillerato	4.045	15,5	16,9	83,8
COU	1.472	5,6	6,2	90,0
Titulado	1.462	5,6	6,1	96,1
Licenciado	621	2,4	2,6	98,7
Otro	303	1,2	1,3	100,0
Sin datos	2.277	8,7		
Total	26.163	100,0		

RESULTADOS

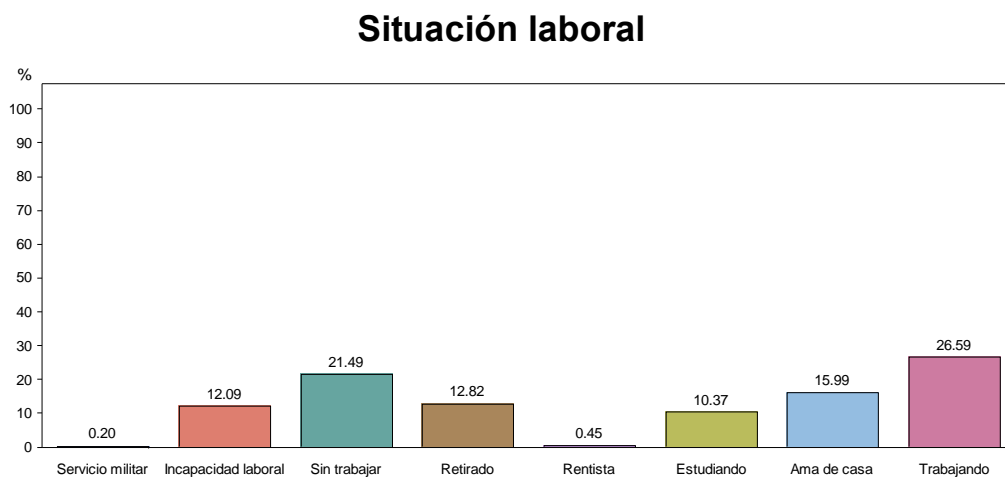
Situación laboral y tipo de actividad ocupacional

Frente al 26,6% que está trabajando, el 73,4% no realiza ningún tipo de actividad remunerada. Del total de pacientes, el 5% tienen una incapacidad permanente y el 7,3% una incapacidad temporal

Tabla 13. Situación laboral

Situación laboral	Nº casos	% Total	% Válidos	% Acumulado
Servicio militar	44	0,2	0,2	0,2
Incapacidad laboral	2.712	10,4	12,1	12,3
Sin trabajar	4.820	18,4	21,5	33,8
Retirado	2.874	11,0	12,8	46,6
Rentista	100	0,4	0,4	47,0
Estudiando	2.325	8,9	10,4	57,4
Ama de casa	3.587	13,7	16,0	73,4
Trabajando	5.964	22,8	26,6	100,0
Sin datos	3.737	14,3		
Total	26.163	100,0		

Figura 7. Situación laboral



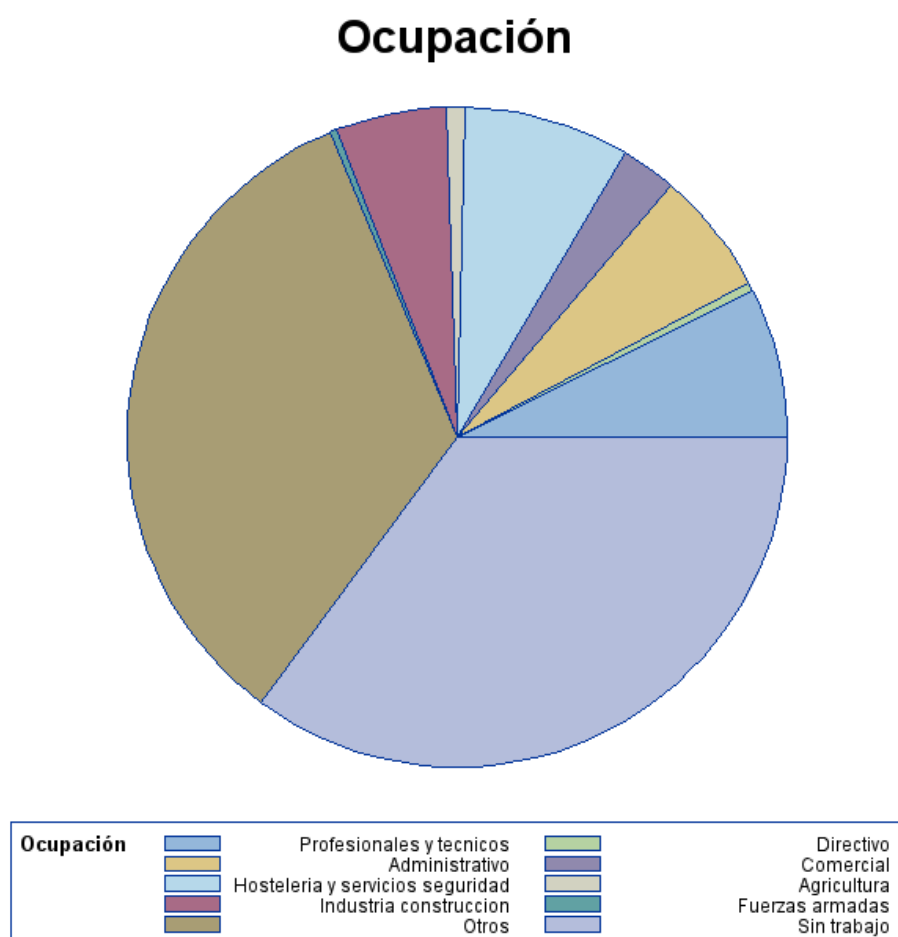
RESULTADOS

Más de un tercio no ha realizado ningún tipo de actividad laboral (35,1%); de los que sí trabajan o han trabajado (31,3%) el tipo de actividad laboral más frecuente se concentra en los sectores de hostelería o seguridad (8,1%), profesionales y técnicos (7,3%), administrativos (6%) y en la industria y la construcción (5,4%). El tercio restante realiza algún tipo de actividad ocupacional o son estudiantes.

Tabla 14. Ocupación

Ocupación	Nº casos	% Total	% Válidos	% Acumulado
Profesionales y tecnicos	1.903	7,3	7,3	7,3
Directivo	128	0,5	0,5	7,8
Administrativo	1.581	6,0	6,0	13,8
Comercial	702	2,7	2,7	16,5
Hosteleria y servicios seguridad	2.127	8,1	8,1	24,6
Agricultura	240	0,9	0,9	25,5
Industria construccion	1.415	5,4	5,4	30,9
Fuerzas armadas	102	0,4	0,4	31,3
Otros	8.779	33,6	33,6	64,9
Sin trabajo	9.183	35,1	35,1	100,0
Sin datos	3	0,0		
Total	26.163	100,0		

Figura 8. Ocupación



RESULTADOS

Tabla 15. Conjunto de datos sociodemográficos de la muestra

Características		Nº casos	% Total	% Válidos	% Acumulado
Total muestra		N=26163	100.0	100.0	100.0
Sexo					
Validos	Hombres	12213	46.7	46.7	46.7
	Mujeres	13941	53.3	53.3	100.0
	Sin dato	9			
Estado civil					
Válido	Casado	7130	27.3	28.3	28.3
	Separado-Divorciado	1442	5.5	5.7	34.0
	Soltero	15741	60.2	62.5	96.5
	Viudo	885	3.4	3.5	100.0
Sin datos		965	3.7		
Nivel educativo					
Válido	Sin estudios	2758	10.5	11.5	11.5
	Primaria	8239	31.5	34.5	46.0
	Graduado escolar	4986	19.1	20.9	66.9
	Bachillerato	4045	15.5	16.9	83.8
	COU	1472	5.6	6.2	90.0
	Titulado	1462	5.6	6.1	96.1
	Licenciado	621	2.4	2.6	98.7
	Otro	303	1.2	1.3	100.0
Sin dato		2277	8.7		
Situación laboral					
Válido	Servicio militar	44	0.2	0.2	0.2
	Incapacidad laboral (T+P)	2712	10.4	12.1	12.3
	Sin trabajar	4820	18.4	21.5	33.8
	Retirado	2874	11.0	12.8	46.6
	Rentista	100	0.4	0.4	47.0
	Estudiando	2325	8.9	10.4	57.4
	Ama de casa	3587	13.7	16.0	73.4
	Trabajando	5964	22.8	26.6	100.0
Sin datos		3737	14.3		
Tipo de convivencia					
Válido	Pareja	7314	28.0	28.3	28.3
	Familiares	14091	53.9	54.5	82.9
	Institución	705	2.7	2.7	85.6
	Solo	2352	9.0	9.1	94.7
	Otros	1373	5.2	5.3	100.0
Sin dato		328	1.3		

Subpoblación primer contacto menores de 18 años

Además de los datos sociodemográficos presentados previamente, de un porcentaje de los sujetos cuyo primer contacto con los Centros de Salud Mental fue a una edad menor a los 18 años, se recogieron datos de escolarización y del nivel de estudios alcanzado por los padres y la actividad ocupacional de los padres.

Escolarización

El porcentaje de no escolarización es del 19,9 % lo que constituye aproximadamente el triple de la no escolarización en la Comunidad de Madrid (6,2% a los 5 años de edad; a los tres años alcanza casi el 10% y a los 2 años sería 38%. A partir de los 6 años no supera el 5% y se mantiene estable a lo largo de la enseñanza obligatoria) (<http://www.adide.org>).

Tabla 16. Escolarización

Escolarización	Nº casos	% Total	% Acumulado
En edad y no escolarizado	72	19,9	25,1
Escolarizado en curso correspondiente a su edad	202	55,8	80,9
Retrasado en curso	69	19,1	100,0
Total	362	100,0	

El porcentaje de sujetos “retrasados para su curso” (o repetidores de curso) es un indicador de fracaso escolar. En esta subpoblación de la muestra constituye el 19,1%. En la Comunidad de Madrid el porcentaje de repetidores varía en función del curso académico, aumentando progresivamente hacia los cursos superiores. En primaria oscila entre el 4,5%-6,0% y en la ESO entre el 17,5%-20,6%. Por lo tanto el valor encontrado en esta subpoblación, sería similar a la tasa de repetidores de la ESO (<http://www.adide.org>)

5.1.2 Primer diagnóstico de esquizofrenia

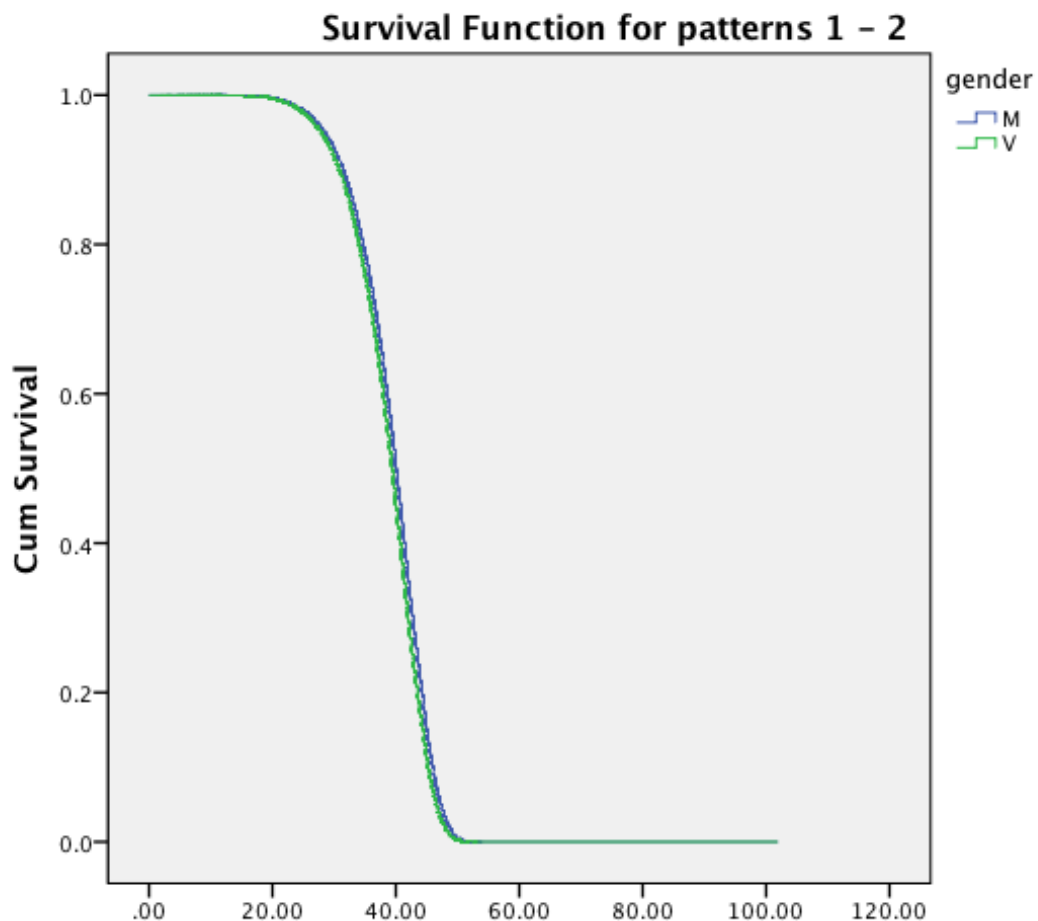
Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (n= 26.163) tuvieron 1.455.063 contactos con los Centros de Salud Mental (con una media en el número de visitas igual a 55,6±74,9). El 99% de los pacientes fueron atendidos en su primer contacto con el Centro de Salud Mental por un psiquiatra. El otro 1% por un psicólogo clínico.

RESULTADOS

Previamente al contacto con el centro 22,1% de los sujetos nunca habían acudido a consultas de salud mental, el 21,3% había acudido a alguna consulta privada y el 21,2 tenía antecedentes de hospitalización. Del 35% restante de los sujetos se desconoce esta información.

La edad del primer diagnóstico de esquizofrenia (f2) de la población seleccionada se representa en la figura 9 mediante una curva de supervivencia y se analiza la posible influencia del sexo.

Figura 9. Análisis mediante una curva de supervivencia de la edad del primer diagnóstico de esquizofrenia diferenciado por sexos

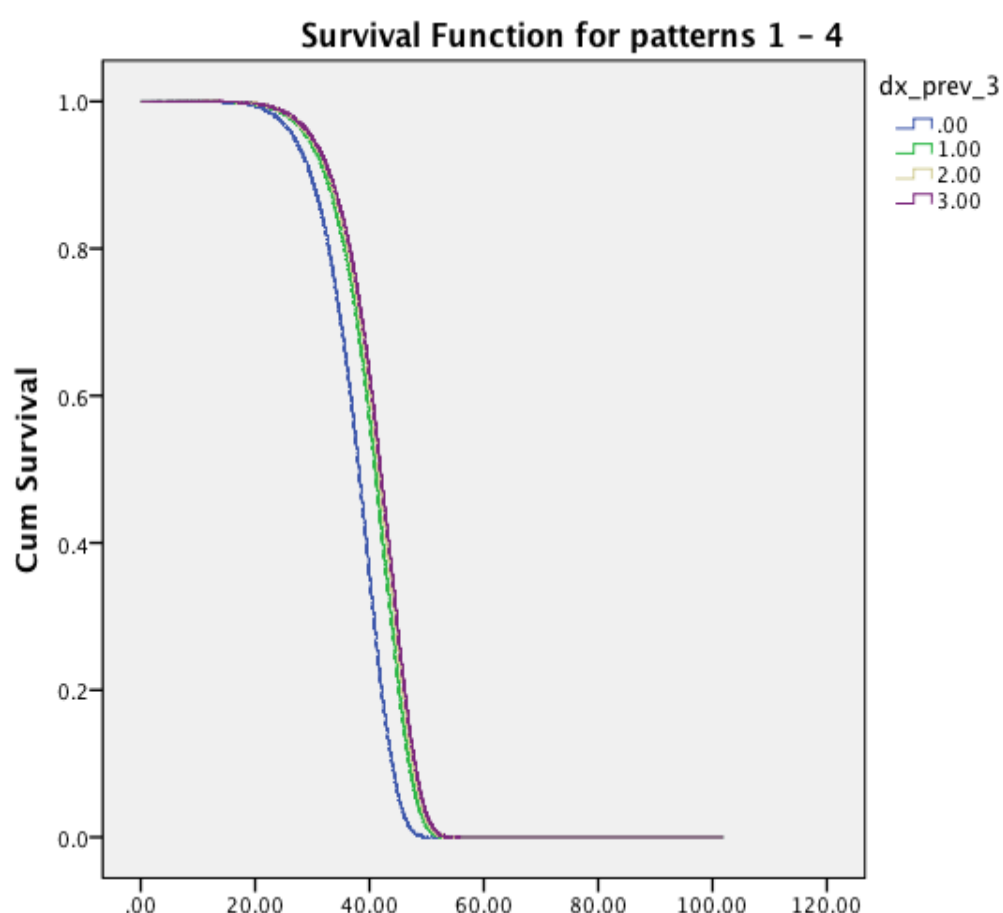


Leyenda figura 9: edad_f2= edad diagnóstico de esquizofrenia; gender=género; M=mujeres; V=varones; Cum survival= porcentaje acumulado de supervivencia, Survival function for patterns 1-2= función del análisis de supervivencia en función de los patrones 1 y 2, mujeres y hombres respectivamente).

RESULTADOS

La gráfica (figura 9) muestra que en nuestra población existe una probabilidad del 50% (0,5) de ser diagnosticado de esquizofrenia cuando a partir de los 35 años de edad. Entre 35 y 50 años la probabilidad de ser diagnosticado de esquizofrenia se incrementa (mayor riesgo). A partir de 50 años todos los casos se habrán diagnosticado. Se observa además que no hay diferencias debidas al sexo ya que ambas curvas coinciden. También se analizó la posible influencia del número de diagnósticos previos en la edad del primer diagnóstico (figura 10).

Figura 10. Análisis mediante una curva de supervivencia de la edad del primer diagnóstico de esquizofrenia diferenciado por número de diagnósticos previos



Leyenda figura 10: edad_f2= edad diagnóstico de esquizofrenia; dx_prev_3= categorías hasta tres o más diagnósticos previos, debajo aparece la numeración correspondiente al número de diagnósticos previos: ninguno (.00), un diagnóstico (1,00), dos diagnósticos (2,00), tres o más diagnósticos (3,00); Cum survival= porcentaje acumulado de supervivencia, Survival function for patterns 1-4= función del análisis de supervivencia en función de los patrones 1-4, o categorías de números de diagnósticos previos: ninguno, uno, dos, tres o más.

En esta gráfica estratificada por número de diagnósticos previos diferentes al de esquizofrenia (*dx_prev*), se observa que la presencia de 1 ó más diagnósticos previos retrasa la edad de diagnóstico de esquizofrenia en unos 3-4 años. El primer diagnóstico de esquizofrenia se adelantaría considerablemente en el grupo sin diagnósticos previos

5.1.3 Antecedentes diagnósticos

Del total de los pacientes un 56,7% (14.835/26.163) recibieron otro diagnóstico previo a ser diagnosticados de esquizofrenia. De este grupo, el 40% fueron diagnosticados dentro de la categoría de la CIE-10 “Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes” (F2; 40,0%). En concreto, un 10,1% fueron diagnosticados de psicosis no orgánica no especificada (F29), 9,6% de psicosis aguda o transitoria (F23), y un 4,6% de trastorno esquizoafectivo (F25).

Los siguientes diagnósticos previos más frecuentes fueron las categorías (CIE-10) “Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos” (F4; 47,3%), “Trastornos del humor o afectivos” (F3; 41,4%), y “Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto” (F6; 20,8%). Un 11,2% fueron diagnosticados de trastorno bipolar (F31).

Del total de pacientes, 51,2% recibieron un único diagnóstico “Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes” (F2), 27,3% de los sujetos recibieron además un diagnóstico previo “no F2”, 14,3% recibieron dos diagnósticos previos “no F2”, y 7,1% tres o más diagnósticos previos “no F2”. Los diagnósticos previos más frecuentes del grupo “no-F2” se describen en la tabla 17.

De este grupo (no-F2) se describen las secuencias diagnósticas más frecuentes previas a realizar el diagnóstico de esquizofrenia (F20): el diagnóstico de un trastorno de ansiedad (F4=21,3%), el diagnóstico de un trastorno afectivo (F3=17,6%) y el diagnóstico de trastorno afectivo seguido del diagnóstico de trastorno de ansiedad (F3-F4 =12,8%).

Se calcularon en este grupo (no-F2) los días que se tardaba en realizar el diagnóstico de esquizofrenia desde el primer contacto con el Centro de Salud Mental: la media en días fue 1.581 días (rango:1.211-1.912 días), es decir, una media de 4,3 años (lo que concuerda con lo hallado en la curva de supervivencia: Figura 9)

RESULTADOS

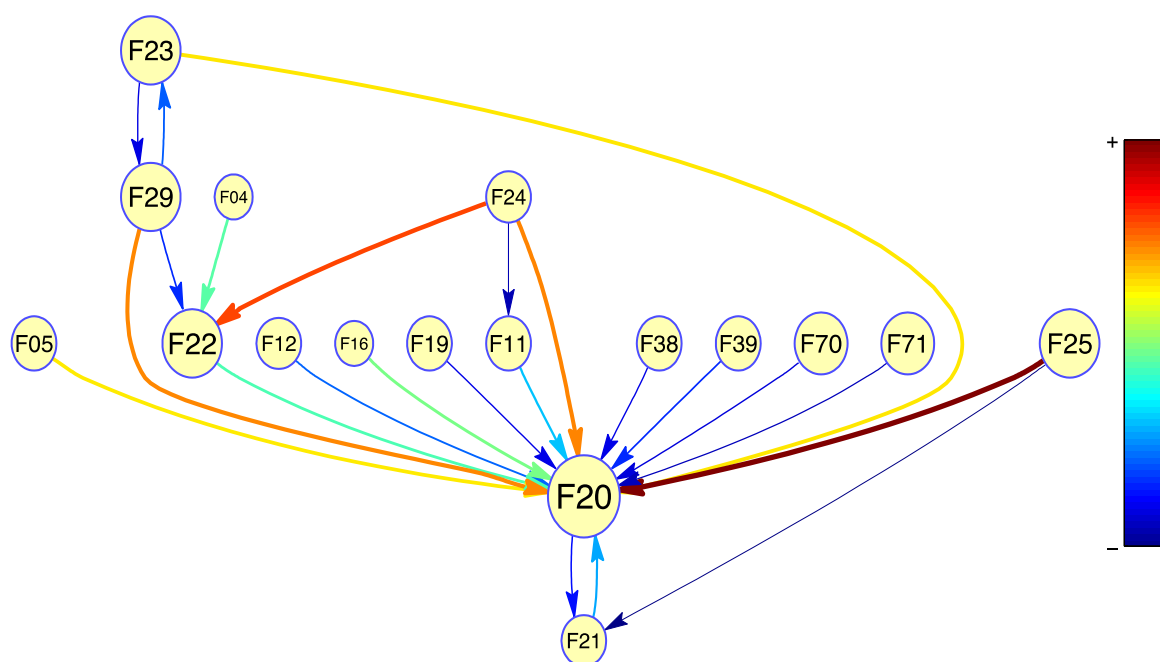
Tabla 17. Diagnósticos previos al diagnóstico de categoría f2 (CIE-10).

Diagnósticos (CIE.-10)		N- casos acumulados	% total	% F2+(no- F2)
Total de la muestra		26.163	100,0	
Diagnóstico inicial de categoría (F2)		13.407	51,2	
Total diagnósticos previos (no-F2)		12.756	48,8	100,0
(F2)+	+Trastornos mentales orgánicos (F0)	687	2,6	5,4
	+ Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de psicotrópicos (F1)	1.943	7,4	15,2
	+ Trastornos del humor (afectivos) (F3)	6.083	23,2	47,7
	+ Trastornos neuróticos. secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos (F4)	6.979	26,7	54,7
	+ Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos (F5)	484	1,8	3,8
	+Trastornos de personalidad y del comportamiento del adulto (F6)	3.079	11,8	24,1
	+Retraso Mental (F7)	551	2,1	4,4
	+Trastornos del desarrollo psicológico (F8)	301	1,2	2,4
	+ Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia (F9)	614	2,3	4,8

5.1.4 Transiciones diagnósticas

Al examinar la probabilidad de progresión de los diagnósticos previos hacia esquizofrenia considerando la proximidad temporal (figura 11) las asociaciones más fuertes se encuentran entre los diagnósticos del “espectro de la esquizofrenia” (F20-F29) como trastorno esquizotípico (F21), trastorno esquizoafectivo (F25), Algunos trastornos afectivos (F3x) también se asociaron con la esquizofrenia. Sin embargo, los trastornos de ansiedad (F4x) y la personalidad no (F6x).

Figura 11. Uniones probabilísticas entre los diagnósticos CIE-10 que se convierten a esquizofrenia (F20).



Leyenda figura 11: El tamaño de los círculos indica la frecuencia del diagnóstico en nuestra muestra. El color y la anchura de las líneas describen la fuerza de las interacciones de acuerdo con el modelo. F04/F05: síndrome amnésico /delirium no causado por alcohol ni otras drogas psicotrópicas; F11/12/F16/F19: trastorno mental o del comportamiento debido al uso de opioides/cannabinoides/halucinógenos/múltiples drogas u otras drogas psicoactivas; F21: Trastorno esquizotípico; F22: Trastorno de ideas delirantes persistentes; F23: Trastorno psicótico agudo o transitorio; F24: Trastorno delirante inducido; F25: Trastorno esquizoafectivo; F29: psicosis no orgánica no especificada; F38: Otros trastornos afectivos; F39: Trastornos afectivos inespecíficos; F70/F71: Retraso mental leve/moderado.

6 DISCUSIÓN

En el presente estudio analizamos los patrones diagnósticos previos de 26.163 pacientes que en algún momento recibieron el diagnóstico de esquizofrenia durante su seguimiento en centros de salud mental de la comunidad de Madrid entre los años 1980-2008. A continuación comentaremos los principales hallazgos del estudio de acuerdo con las hipótesis formuladas al comienzo del mismo.

Diagnósticos previos diferentes de esquizofrenia

El contacto con los servicios de salud mental de los pacientes esquizofrénicos suele iniciarse años antes del primer diagnóstico de esquizofrenia. En este periodo, denominado prodrómico, las manifestaciones suelen ser inespecíficas, y los pacientes pueden recibir tratamiento y seguimiento psiquiátrico por un diagnóstico diferente al de esquizofrenia [34].

En nuestra muestra, más del 40% de los sujetos recibieron el diagnóstico de esquizofrenia en su primer contacto con el centro de salud mental. El resto (56,7%) recibieron uno o más diagnósticos diferentes previo al diagnóstico de esquizofrenia.

Los antecedentes diagnósticos más frecuentes fueron los del trastornos del espectro de la esquizofrenia (psicosis no orgánico no especificada, la psicosis aguda o transitoria y el trastorno esquizoafectivo) seguidos de los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar y otros trastornos afectivos, los trastornos de personalidad y por abuso de sustancias.

Los estudios sobre la estabilidad diagnóstica de la esquizofrenia [284-291] que se basan en el seguimiento de pacientes con un primer episodio psicótico sugieren que el antecedente de otro diagnóstico dentro del espectro de la esquizofrenia de los pacientes esquizofrénicos puede deberse a la propia evolución de la enfermedad y a que la presentación clínica del primer episodio psicótico no cumple los criterios diagnósticos de los sistemas de clasificación actuales.

Además, un 50% de los pacientes con antecedentes diagnósticos dentro del espectro de la esquizofrenia fue diagnosticado previamente de un trastorno de ansiedad y/o de un trastorno afectivo. Este hallazgo es consistente con los datos de los estudios retrospectivos en pacientes con un primer episodio psicótico. Estos estudios describen que las etapas tempranas de la esquizofrenia se caracterizan por la presencia de

síntomas negativos, depresivos y ansiosos ([5, 30] antes de la aparición de los primeros síntomas psicóticos (cuando se realizaría el diagnóstico dentro del espectro de la esquizofrenia). Desde una perspectiva dimensional, estos diagnósticos previos al de esquizofrenia podrían reflejar las distintas áreas sintomáticas o dimensiones en las etapas tempranas de la esquizofrenia. Según Jim van Os y cols.(2010)[36], la vulnerabilidad a la esquizofrenia estaría representada en la población general por un fenotipo constituido por cuatro dimensiones: afectiva, cognitiva, negativa o psicótica. Estas dimensiones sintomáticas contribuirían de manera cuantitativa (independiente y equivalente), a modo de sumatorio, al desarrollo de la esquizofrenia y el grado de afectación de cada una de las dimensiones caracterizaría la presentación clínica. Según este modelo, para el inicio del trastorno sería suficiente con que una de las dimensiones superase el umbral de “necesidad de cuidados”. Y el traspaso de este umbral se vería reflejado en la búsqueda de ayuda o contacto con los servicios de salud mental. Por lo tanto, en nuestro estudio, donde se recogen todos los contactos de esta población con los centros de salud mental, este modelo dimensional se reflejaría en los antecedentes diagnósticos.

Sin embargo, en nuestro estudio la mayoría de los antecedentes diagnósticos está dentro de las categorías de trastornos psicóticos o afectivos, a diferencia del modelo propuesto por Jim van Os y cols.(2010)[36]. Es posible que la ausencia de diagnósticos congruentes con déficits cognitivos o síntomas negativos se deba a una confusión de estas dimensiones sintomáticas con cuadros afectivos o sean difíciles de identificar con las clasificaciones actuales.

El estudio de los patrones de comorbilidad prodrómica podría aportar claves para una concepción dimensional de la esquizofrenia. De hecho, los pacientes con esquizofrenia presentan una elevada comorbilidad psiquiátrica, tanto en fases prodrómicas como una vez establecido el diagnóstico [206, 224]. Sin embargo, cuando se comparan los diagnósticos comórbidos en poblaciones en riesgo de desarrollar esquizofrenia, no se encuentran diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron la esquizofrenia y los que no. Este falta de especificidad subraya lo difícil que resulta diferenciar los síntomas prodrómicos de la esquizofrenia de otros síntomas originados por diagnósticos comórbidos con los criterios diagnósticos actuales [252].

Modelos de Markov

Precisamente, con el fin de examinar esta asociación diferencial, en nuestro estudio se utilizó una herramienta estadística (el modelo oculto de cadenas de Markov) para medir la

probabilidad de progresión a la esquizofrenia desde los diferentes antecedentes diagnósticos. Este análisis mostró que no todos los antecedentes diagnósticos se relacionaron con la progresión hacia la esquizofrenia. Como era de esperar, la probabilidad de transición fue mayor para los diagnósticos del “espectro de la esquizofrenia” (en particular trastorno esquizotípico y trastorno esquizoafectivo). Algunos trastornos afectivos también se asociaron con la progresión hacia la esquizofrenia. Sin embargo, los trastornos de ansiedad y de la personalidad (a excepción del esquizotípico), no. Esta mayor o menor probabilidad de progresión depende de la proximidad del diagnóstico en el tiempo y podría reflejar la secuencia de manifestaciones prodrómicas descrita en la literatura hasta que se manifiesta la esquizofrenia [5, 186].

Características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia

Situación sociolaboral

En la literatura científica se han asociado niveles de desarrollo sociolaboral y económico más bajos con el diagnóstico de esquizofrenia [292]. En nuestro estudio la distribución de los datos relativos al estado civil, tipo de convivencia, nivel laboral y de estudios alcanzados son consistentes con una menor adaptación social respecto a la población general.

La mayoría de los pacientes esquizofrénicos están solteros (62,5%). Esta cifra es inferior a la de estudios previos (82%-73%) [293-296]. Esto podría explicarse porque en nuestra muestra la proporción entre hombres y mujeres es equivalente. Sin embargo en los estudios mencionados existe una mayor proporción de varones. Según la literatura, los esquizofrénicos varones tienen una mayor probabilidad de permanecer solteros que las mujeres esquizofrénicas [205, 295, 297]. Esta diferencia se ha relacionado con el inicio más tardío de la esquizofrenia en la mujer (lo que permite alcanzar un mayor grado de adaptación social) y con una mayor afectación de la capacidad para establecer relaciones interpersonales en los varones [298]. En cualquier caso, el porcentaje de pacientes con esquizofrenia solteros es superior al de la población general (45,7%).

La mayoría de los pacientes viven con su familia de origen (54,5%). Estas cifras son inferiores respecto a estudios previos (79%) [293] lo que podría explicarse de nuevo por la mayor proporción de mujeres (el 28% de nuestra muestra vive con su pareja), pero ambas son superiores respecto a la cohorte de Mannheim, donde sólo el 20% de los pacientes viven con su familia de origen y el 36% viven en alojamientos protegidos. En nuestra muestra solo el 9,1% informó de que vivía solo, mientras un porcentaje muy inferior de pacientes dijo vivir en instituciones (2,7%) o en otros dispositivos (1,3%). Estos

datos son comparables con los encontrados por Moreno Kutsner y cols. [299] que podría reflejar una menor inversión en alojamientos protegidos respecto a otros países.

Tres cuartos de la muestra no realiza ningún tipo de actividad remunerada y más de un tercio no ha realizado ningún tipo de actividad laboral. De los que sí trabajan o han trabajado, el tipo de actividad laboral más frecuente se concentra en los sectores de hostelería o seguridad profesionales y técnicos, administrativos y en la industria y la construcción. Respecto al nivel educativo, más de dos tercios no alcanzan una titulación superior al graduado escolar frente a un tercio de la población general [300].

En un porcentaje de los sujetos cuyo primer contacto con los Centros de Salud Mental fue a una edad menor a los 18 años, se recogieron datos de escolarización. Estos datos son un reflejo del nivel de funcionamiento de los pacientes a esta edad. Como se mencionó previamente (ver apartado "teoría del neurodesarrollo") una de las manifestaciones frecuentes en esta población a edad escolar es un bajo rendimiento en los estudios. Esto se refleja en el porcentaje de "repetidores". En este subgrupo de la muestra este porcentaje sería equivalente a los repetidores de la ESO, pero muy superior si se refiere a cursos inferiores (<http://www.adide.org>).

Edad del primer diagnóstico de esquizofrenia

En nuestra muestra la edad del primer diagnóstico de esquizofrenia es similar a la encontrada en estudios cuya muestra se basa en el registro de casos psiquiátricos de pacientes esquizofrénicos y utilizan criterios de selección parecidos [293, 294, 296]. Sin embargo es inferior cuando la muestra se constituye a partir de los primeros ingresos psiquiátricos. Por lo tanto, estas diferencias pueden explicarse por la metodología empleada en la selección de la muestra. En nuestro caso, la muestra proviene del primer diagnóstico de esquizofrenia registrado o el primer contacto con el centro de salud mental en el que se realiza este diagnóstico. A diferencia del ámbito hospitalario, en el ambulatorio, las manifestaciones sugerentes de esquizofrenia no suelen ser tan evidentes [301]. En otras ocasiones, con el fin de evitar la estigmatización y la ansiedad asociada a este trastorno, su diagnóstico se retrasa en espera de su confirmación a lo largo del tiempo. Otro posible factor que explicaría estas diferencias, sería la inclusión de ambos sexos en el análisis. En nuestro estudio, este factor de confusión se descarta, ya que al estratificar la edad del primer diagnóstico por sexos no se encontraron diferencias significativas. En la literatura científica, esta cuestión sigue siendo controvertida. Aunque en estudios previos la edad de inicio de la esquizofrenia fue más tardía para las mujeres [302] posteriormente Jablensky y cols.(1997)[303] encontraron que cuando los factores

de confusión (personalidad premórbida, estado civil e historia familiar de psicosis) eran controlados estas diferencias disminuían de manera significativa. Es posible que el gran tamaño muestral de nuestro estudio y la representatividad del mismo (ver fortalezas y limitaciones) “diluya” la influencia de estos factores de confusión. La presencia de 1 ó más diagnósticos previos sí se asoció a un primer diagnóstico de 3 a 5 años más tardío (mayor retraso a medida que aumenta el número de diagnósticos previos). En este grupo de pacientes, la media de años desde el primer contacto con los centros de salud mental hasta el primer diagnóstico de esquizofrenia fue de 4 a 5 años, lo que coincide con los datos de estudios previos [5]. Este subgrupo de la muestra podría representar a una población con un inicio insidioso.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Se trata de un estudio longitudinal y naturalístico que evalúa la estabilidad diagnóstica de la esquizofrenia utilizando todos los contactos registrados en los centros de salud mental a lo largo de treinta años. Abarca por lo tanto una muestra de gran tamaño. Junto con lo anteriormente expuesto, la inclusión de la información de la práctica totalidad de los centros de la Comunidad de Madrid y la recogida de todos los contactos en un periodo lo suficientemente extenso, sugieren que la muestra de este estudio es representativa de la población de pacientes con esquizofrenia y comparable con la población general, de la Comunidad de Madrid. Por otro lado, también es representativa de la práctica clínica diaria ya que los datos son recogidos según la afluencia de pacientes y el diagnóstico se basa en la integración de la información fenomenológica con el cumplimiento de los criterios diagnósticos (CIE-10) y la información aportada por los familiares, siendo realizado por especialistas en psiquiatría y psicología.

Para el diagnóstico de la esquizofrenia en nuestro estudio no se han utilizado entrevistas estructuradas ni semiestructuradas. El uso de estos instrumentos podría aumentar la comparabilidad y fiabilidad de los resultados. Sin embargo, existen evidencias de que la fiabilidad en la detección de los síntomas nucleares de la esquizofrenia depende en mayor medida de la evaluación clínica (llevada a cabo por profesionales en salud mental) que del simple uso de una herramienta diagnóstica [304]. Por ejemplo, los diagnósticos de los trastornos psiquiátricos con entrevistas estructuradas llevadas a cabo por entrevistadores sin formación en salud mental no han sido consistentes con los realizados por los psiquiatras [304]. En muchas ocasiones las herramientas diagnósticas dependen de la información que aportan los pacientes y la capacidad de comunicación de información crucial para el diagnóstico puede estar alterada (por conciencia de

enfermedad disminuida, dificultades cognitivas, suspicacia o sintomatología psicótica en primer plano). Además la confianza en los autoinformes conlleva inevitablemente a hacer más énfasis en los síntomas a expensas de los signos. En el caso de la esquizofrenia, determinados signos como el afecto aplanado, el comportamiento extraño, las alteraciones del lenguaje y la apatía pueden ser cruciales para un correcto diagnóstico. En concreto, el diagnóstico del primer episodio psicótico depende en gran medida de la habilidad del clínico en la detección de síntomas nucleares y de explicitar la sintomatología psicótica.

En nuestro estudio, el diagnóstico de esquizofrenia ha sido realizado en su mayoría por psiquiatras y psicólogos especialistas y un pequeño porcentaje de casos por profesionales en formación. Todos los clínicos y los pacientes desconocían el propósito del estudio (doble ciego) y al recoger los datos en el momento del contacto con el centro, se evitó el sesgo de memoria propio de los estudios retrospectivos. El registro de la información se realizó de manera consecutiva, según la llegada de los pacientes al centro, minimizando el sesgo de selección.

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de los grandes estudios e inherentes a los estudios retrospectivos naturalísticos y los registros de casos.

En contrapartida, los datos derivados de los registros de casos están sujetos a los movimientos de la población y a la accesibilidad y cobertura de los servicios sanitarios. Aunque los cambios de residencia dentro de una misma provincia no se incluyen en la muestra, las tasas de cambio residencial en España entre la gente joven es menor al 2% [305]. El porcentaje de pacientes que acuden a centros privados no estarían representados, pero dada la amplia cobertura y el acceso gratuito a la red sanitaria pública, junto con las derivaciones desde atención primaria, podemos suponer que el número de sujetos en esta situación sería también muy bajo [306].

Un problema frecuente en estos estudios es la pérdida de información. Esta limitación se ha podido salvar al analizar los datos registrados mediante el modelo de cadenas ocultas de Markov. Esta herramienta estadística es capaz de calcular las probabilidades de transición incluso con datos perdidos o inciertos. Además, en los registros de casos cuando las enfermedades tienen una elevada visibilidad, es muy difícil que los casos se pierdan. Así ocurre con la esquizofrenia, en la que según los estudios epidemiológicos, alrededor del 70% de los primeros brotes y casi la mayoría de los esquizofrénicos diagnosticados acuden a un servicio de psiquiatría a lo largo de su vida. Esto se debe a

que el curso de la esquizofrenia en un 70% aproximadamente es crónico y sus manifestaciones suelen tener una repercusión social, por lo que casi el 100% de estos pacientes al menos tendrán un contacto con los servicios de salud mental [307].

Resumen

Nuestro estudio nos ofrece la oportunidad de evaluar los antecedentes diagnósticos y la estabilidad diagnóstica a lo largo del tiempo en condiciones naturalísticas, pero minimizando los posibles sesgos, en una gran muestra y cuyos resultados son representativos de la población de esquizofrénicos y de la práctica clínica diaria.

El estudio de los antecedentes diagnósticos de la esquizofrenia en condiciones de la práctica clínica diaria, puede aportar importantes claves acerca de la validez y la utilidad de los criterios diagnósticos actuales y del diagnóstico precoz de este trastorno en la vida real.

Además el análisis de las características sociodemográficas de esta población nos permite subrayar la situación de desventaja sociolaboral en la que se encuentran y la carga para la familia de origen que en parte puede deberse a la escasez de recursos de apoyo social para una vida independiente comparada con otros países.

En la actualidad se está cuestionando la validez del diagnóstico de la esquizofrenia en gran medida debido a la heterogeneidad de la presentación clínica y el interés por la detección en las etapas tempranas de la enfermedad cuya presentación no permite ser detectada según los sistemas de clasificación actuales.

Una de las propuestas recientes para el abordaje de estas dificultades es la utilización de una clasificación dimensional. De acuerdo con nuestros hallazgos, las limitaciones de esta conceptualización de la esquizofrenia incluirían:

- El dar una importancia equivalente a todas las dimensiones cuando los antecedentes diagnósticos más probables pertenecen al espectro de la esquizofrenia y en menor medida a los trastornos afectivos y del desarrollo.
- El abuso de drogas puede tener un papel causal en el desarrollo de la esquizofrenia y su efecto no debería ser subestimado [308].

- El diagnóstico en la primera visita de casi la mitad de la muestra apoya que en un porcentaje importante de la población el inicio sería abrupto frente a la concepción de una distribución fenotípica a modo de continuum en la población general.

La elevada comorbilidad de la esquizofrenia con otros trastornos mentales [309] incluso en las etapas premórbidas es muy elevada y aunque la aproximación dimensional aumenta la información aportada por las clasificaciones discretas, estas dimensiones deberían tener un peso diferencial. En nuestra muestra muchos de los pacientes tienen un diagnóstico previo de trastornos de ansiedad y afectivos que podrían ser manifestaciones de la etapa prodrómica [30], sin embargo la progresión directa hacia la esquizofrenia proviene de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Creemos, por tanto, que una aproximación asimétrica del sistema dimensional reflejaría mejor los hallazgos epidemiológicos.

7 CONCLUSIONES

1. Observamos que en más de un 50% de los casos los pacientes diagnosticados por primera vez de esquizofrenia reciben diagnósticos diferentes en las evaluaciones previas en los centros de salud mental.
2. Los diagnósticos previos se corresponden con las diferentes áreas sintomáticas de las fases iniciales de la esquizofrenia y con los patrones de comorbilidad prodrómicos.
3. A diferencia de lo esperable desde una conceptualización dimensional de la esquizofrenia:
 - a. Los diagnósticos previos sólo reflejan las dimensiones psicótica y afectiva de la esquizofrenia.
 - b. La probabilidad de progresión desde los diferentes antecedentes diagnósticos hacia el primer diagnóstico de esquizofrenia, no es equivalente sino diferencial, y es mayor para los para los trastornos psicóticos seguido de los trastornos afectivos.
4. Por lo tanto, una aproximación asimétrica del modelo dimensional encajaría mejor con los hallazgos epidemiológicos.
5. La utilización del modelo de Markov para el análisis de los hallazgos epidemiológicos permite conocer su relación diferencial y salvar algunas de las limitaciones propias de los grandes estudios naturalísticos como la pérdida de datos.
6. Alrededor de un 40% de los pacientes en el primer contacto con los centros de salud mental son diagnosticados de esquizofrenia, lo que indicaría un inicio abrupto en una proporción importante de esta población.
7. Los principales diagnósticos de confusión a lo largo de la evolución de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia son los trastornos psicóticos diferentes de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otros trastornos afectivos. En menor

CONCLUSIONES

medida, los trastornos de personalidad, los trastornos por abuso de sustancia y de ansiedad.

8. Los pacientes con diagnosticados de esquizofrenia presentan un menor nivel de adaptación sociolaboral respecto a la población general.
9. Las cifras de convivencia con la familia de origen es muy superior a la encontrada en otros países del norte de Europa donde un mayor porcentaje reside en hogares protegidos.

8 TABLAS

Tabla 1. Comparativa de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia según las clasificaciones CIE-10 y DSM-IV	22
Tabla 2. Resumen de los GWAS en la esquizofrenia (ver Valiente y cols., 2011 [158]) 34	
Tabla 3. Hallazgos que apoyan la teoría del neurodesarrollo[150, 168-173].....	37
Tabla 4. Marcadores para endofenotipos candidatos	39
Tabla 5. Manifestaciones prodrómicas de la esquizofrenia descritas en diferentes estudios (Yung y cols., 1996 modificada)[186]	44
Tabla 6. Etapas de la esquizofrenia (Insel 2010, modificada)[204]	49
Tabla 7. Características sociodemográficas del área de captación de la muestra.	75
Tabla 8. Centros de Salud Mental de la Comunidad de Madrid incluidos en el estudio	76
Tabla 9. Apartados del capítulo V de la Clasificación Internacional de Diagnósticos (10ª Edición):Trastornos Mentales y del Comportamiento	78
Tabla 10. Estado Civil	81
Tabla 11. Tipo de convivencia	82
Tabla 12. Nivel educativo.....	83
Tabla 13. Situación laboral	84
Tabla 14. Ocupación.....	85
Tabla 15. Conjunto de datos sociodemográficos de la muestra	87
Tabla 16. Escolarización.....	88

Tabla 17.	Diagnósticos previos al diagnóstico de categoría f2 (CIE-10).	92
-----------	--	----

9 FIGURAS

Figura 1. Modelo dimensional de los trastornos psicóticos (van Os y cols., 2010, modificado) [34].....	15
Figura 2. Esquema de las manifestaciones y factores de riesgo en cada etapa	41
Figura 3. Gráfico de la secuencia sintomática en la fase prodrómica y prefase de la esquizofrenia (an del Heiden y cols., 2000, modificado) [5].....	43
Figura 4. Gráfico de la evolución sintomática del síndrome prodrómico. (Schultze-Lutter y cols.,2006, modificada)[186].....	47
Figura 5. Estado civil	82
Figura 6. Tipo de convivencia	83
Figura 7. Situación laboral	84
Figura 8. Ocupación	86
Figura 9. Análisis mediante una curva de supervivencia de la edad del primer diagnóstico de esquizofrenia diferenciado por sexos.....	89
Figura 10. Análisis mediante una curva de supervivencia de la edad del primer diagnóstico de esquizofrenia diferenciado por número de diagnósticos previos	90
Figura 11. Uniones probabilísticas entre los diagnósticos CIE-10 que se convierten a esquizofrenia (F20).	93

10 APÉNDICES

10.1 Formulario de recogida de datos sociodemográficos del registro de casos psiquiátricos



Servicios de Salud Mental



FECHA: ____/____/____

Nº HISTORIA: _____

Nº SEGURIDAD SOCIAL: ____/____/____

APELLIDOS: 1º: _____ 2º: _____

NOMBRE: _____ Nº D.N.I.: _____

DOMICILIO: _____ C. POSTAL: _____

TELÉFONO: _____/_____/_____

FECHA DE NACIMIENTO: ____/____/____

HOMBRE: _____

MUJER: _____

ESTADO CIVIL:

SOLTERO/A: _____S
CASADO/A: _____C
DIVORCIADO/A: _____D
SEPARADO/A: _____X
VIUDO/A: _____V

TIPO DE CONVIVENCIA:

SOLO/A: _____01
CON CÓNYUGE: _____02
CON PAREJA: _____03
CON PADRES: _____04
SOLO CON PADRE: _____05
SOLO CON MADRE: _____06
CON HIJOS: _____07
CON OTROS FAMIL: _____08
EN INSTITUCIÓN: _____09
OTROS: _____00

TIPO DE ESTUDIOS:

ANALFABETO/A: _____01
SIN ESTUDIOS: _____02
ESTUDIOS PRIMARIOS: _____03
GRADUADO ESCOLAR: _____04
BACHILLER: _____05
COU: _____06
TITUL. UNIVERSITARIO: _____07
LICEN. UNIVERSITARIO: _____08
OTROS: _____09

OCUPACIÓN O PROFESIÓN:

SIN TRABAJO: _____00
PROFESIONALES Y TÉCNICOS: _____01
DIRECTIVOS: _____02
PERSONAL ADMINISTRATIVO: _____03
VENDEDORES Y COMERCIANTES: _____04
HOSTELERÍA Y SERV. DE SEGURIDAD: _____05
AGRICULTURA Y GANADERÍA: _____06
PERSONAL DE INDUSTRIA, CONSTRUCCIÓN
Y TRANSPORTE: _____07
OTROS: _____08
PERSONAL FUERZAS ARMADAS: _____09

SITUACIÓN LABORAL:

TRABAJANDO: _____02
BUSCANDO PRIMER EMPLEO: _____03
PARADO CON SUBSIDIO: _____04
PARADO SIN SUBSIDIO: _____05
RETIRADO, PENSIONISTA, JUBILADO: _____06
ESTUDIANDO: _____08
DEDICADO LABORES DEL HOGAR: _____09
INCAPACIDAD LABORAL TRANS.: _____10
INCAPACIDAD PERMANENTE: _____11

NOMBRE DEL CONSULTORIO: _____

NOMBRE DEL MÉDICO DE CABECERA: _____

¿HA TENIDO CONTACTO CON PSIQUIÁTRA O PSICÓLOGO ANTERIORMENTE?:

PARTICULAR: _____A

SI: _____ ¿DE QUÉ TIPO?: AMBULATORIO: _____A

NO: _____

HOSPITALARIO: _____H

10.2 Formulario de recogida de datos del registro de casos psiquiátricos para pacientes cuyo primer contacto con el centro de salud mental se produce antes de los 18 años.

SOLO PARA NIÑOS MENORES DE 16 AÑOS

ESCOLARIZACIÓN:

EN GUARDERÍA: _____01
NO ASISTE A GUARDERÍA: _____02
EN EDAD Y NO ESCOLARIZADO: _____03
ESCOLARIZADO EN CURSO
CORRESPONDIENTE A SU EDAD: _____04
ESCOLARIZADO PERO RETRASADO
EN CURSO: _____05

ORIGEN DE LA DEMANDA:

PETICIÓN DE LA FAMILIA: _____01
PETICIÓN DE LA ESCUELA: _____02
PETICIÓN DEL MEDICO _____03
PETICIÓN DE UNA INSTITUCIÓN: _____04
OTROS: _____06

Nº DE HERMANOS: _____

POSICIÓN QUE OCUPA: _____

DATOS DEL PADRE:

SITUACIÓN LABORAL: _____ (*)
OCUPACIÓN: _____ (**)
NIVEL DE ESTUDIOS: _____ (***)
FECHA NACIMIENTO: ____/____/____

DATOS DE LA MADRE:

SITUACIÓN LABORAL: _____ (*)
OCUPACIÓN: _____ (**)
NIVEL DE ESTUDIOS: _____ (***)
FECHA NACIMIENTO: ____/____/____

(*) Véase SITUACIÓN LABORAL

(**) Véase OCUPACIÓN O PROFESIÓN

(***) Véase TIPO DE ESTUDIOS

(*), (*), (***) INDÍQUESE EN TODOS CON NUMERACIÓN

10.3 Formulario de recogida de datos clínicos del registro de casos psiquiátricos

Servicio Regional de Salud

DISPOSITIVO _____



FECHA (Escribir en la forma DDMMAA)

FICHA DE ASISTENCIA			
N.º Historia Clínica <input type="text"/>		PROGRAMAS <input type="text"/>	
TRANSVERSALES		LONGITUDINALES	
TIPO DE PRESTACION <input type="checkbox"/> Evaluación en el centro = 01 <input type="checkbox"/> Evaluación fuera del centro = 02 <input type="checkbox"/> Atención ambulatoria = 03 <input type="checkbox"/> Atención domiciliaria = 04 <input type="checkbox"/> Urgencia = 05 <input type="checkbox"/> Apoyo atención primaria = 06 <input type="checkbox"/> Apoyo urgencia sanitaria general = 07 <input type="checkbox"/> Interconsulta hospitalaria = 08 <input type="checkbox"/> Apoyo Servicios Sociales y comunitarios = 09 <input type="checkbox"/> Rehabilitación y reinserción social = 10 <input type="checkbox"/> Peritajes = 11 <input type="checkbox"/> Apoyo a Servicios Educativos = 12	MODALIDADES DE ATENCION <input type="checkbox"/> Tratamiento farmacológico = 01 <input type="checkbox"/> Terapia individual = 02 <input type="checkbox"/> Terapia de grupo = 03 <input type="checkbox"/> Terapia de familia = 04 <input type="checkbox"/> Terapia de pareja = 05 <input type="checkbox"/> Atención con personas relacionadas = 06 <input type="checkbox"/> Tratamiento farmacológico + otra terapia individual = 07 <input type="checkbox"/> Otras combinaciones = 08 <input type="checkbox"/> Grupos de apoyo = 09 <input type="checkbox"/> Consulta terapéutica = 10 <input type="checkbox"/> Entrevista con padres = 11 <input type="checkbox"/> Trabajo social = 12	GRUPOS <input type="checkbox"/> Infanto-Juvenil = 1 <input type="checkbox"/> Tercera Edad = 2 <input type="checkbox"/> Adultos = 3 <input type="checkbox"/> Drogodependen = 4 <input type="checkbox"/> Alcoholismo = 5 <input type="checkbox"/> Rehabilitación y reinserción social = 6	CODIGO IDENTIFICACION Sexo (V-M) <input type="text"/> Iniciales nombre y apellidos <input type="text"/> Fecha de nacimiento Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/> En nombre o apellidos compuestos, usar siempre el primero
DIAGNOSTICO 1.º <input type="text"/> DIAGNOSTICO 2.º <input type="text"/> (Según ICD 9.ª, OMS)	PROFESIONALES 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> (Inicial nombre, inicial primer apellido, inicial segundo apellido)		
MODIFICACION A LA HOJA DE DATOS INICIALES Añote el nombre del campo a modificar y el nuevo código del mismo _____ NUEVO CODIGO <input type="text"/>			
EJEMPLAR PARA PROCESO DE DATOS			

• ¿Acude el paciente a la cita? (S/N) ☐

11 BIBLIOGRAFÍA

1. McGrath, J., et al., *A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology*. BMC Med, 2004. 2: p. 13.
2. Murray, C.L. and A.D. Lopez, *The global burden of disease*. Cambridge Harvard University Press, 1996.
3. Lopez, A.D. and C.L. Murray, *The global burden of disease 1990-2020*. Nat Med, 1998. 4(11): p. 1241-3.
4. Hafner, H. and W. an der Heiden, *The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1999. 249 Suppl 4: p. 14-26.
5. an der Heiden, W. and H. Hafner, *The epidemiology of onset and course of schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000. 250(6): p. 292-303.
6. Hegarty, J.D., et al., *One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature*. Am J Psychiatry, 1994. 151(10): p. 1409-16.
7. Awad, A.G. and L.N. Voruganti, *The burden of schizophrenia on caregivers: a review*. Pharmacoeconomics, 2008. 26(2): p. 149-62.
8. Bleuler, E., *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Vol. . 1950 (1911), New York: International Universities Press, Inc.
9. Kilbourne, A.M., et al., *Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors*. Gen Hosp Psychiatry, 2009. 31(6): p. 555-63.
10. Wildgust, H.J. and M. Beary, *Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia?* J Psychopharmacol. 24(4 Suppl): p. 37-50.
11. Saugstad, L.F. and O. Odegard, *Mortality in psychiatric hospitals in Norway 1950--74*. Acta Psychiatr Scand, 1979. 59(4): p. 431-47.
12. Lindelius, R. and D.W. Kay, *Some changes in the pattern of mortality in schizophrenia, in Sweden*. Acta Psychiatr Scand, 1973. 49(3): p. 315-23.
13. Myles-Worsley, M., S. Weaver, and F. Blailles, *Comorbid depressive symptoms in the developmental course of adolescent-onset psychosis*. Early Interv Psychiatry, 2007. 1(21): p. 183-190.
14. Rosen, J.L., et al., *Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome*. Schizophr Res, 2006. 85(1-3): p. 124-31.

15. Loebel, A.D., et al., *Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1992. 149(9): p. 1183-8.
16. McGorry, P.D., *Evaluating the importance of reducing the duration of untreated psychosis*. Aust N Z J Psychiatry, 2000. 34 Suppl: p. S145-9.
17. Johnstone, E.C., et al., *The Northwick Park 'Functional' Psychosis Study: diagnosis and outcome*. Psychol Med, 1992. 22(2): p. 331-46.
18. Yung, A.R., et al., *Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group*. Schizophr Res, 2003. 60(1): p. 21-32.
19. Yung, A.R., et al., *Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis*. Schizophr Bull, 1996. 22(2): p. 283-303.
20. Yung, A.R., et al., *Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features*. Schizophr Res, 2004. 67(2-3): p. 131-42.
21. Klosterkotter, J., et al., *Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase*. Arch Gen Psychiatry, 2001. 58(2): p. 158-64.
22. Parnas, J., Handest, P., *Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia*. Compr Psychiatry 2003. 44 (2): p. 121-34.
23. Olsen, K.A. and B. Rosenbaum, *Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments*. Acta Psychiatr Scand, 2006. 113(4): p. 273-82.
24. Cannon, T.D., B. Cornblatt, and P. McGorry, *The empirical status of the ultra high-risk (prodromal) research paradigm*. Schizophr Bull, 2007. 33(3): p. 661-4.
25. Cornblatt, B.A., et al., *The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective*. Schizophr Bull, 2003. 29(4): p. 633-51.
26. de Koning, M.B., et al., *Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks*. Acta Psychiatr Scand, 2009. 119(6): p. 426-42.
27. McGorry, P.D., et al., *The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey*. Acta Psychiatr Scand, 1995. 92(4): p. 241-9.
28. McGlashan, T.H., *Commentary: Progress, issues, and implications of prodromal research: an inside view*. Schizophr Bull, 2003. 29(4): p. 851-8.
29. Klosterkotter, J., M. Hellmich, and F. Schultze-Lutter, *Is the diagnosis of schizophrenic illness possible in the initial prodromal phase to the first psychotic manifestation?* Fortschr Neurol Psychiatr, 2000. 68 Suppl 1: p. S13-21.
30. Yung, A.R. and P.D. McGorry, *The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects*. Aust N Z J Psychiatry, 1996. 30(5): p. 587-99.
31. Addington, J., et al., *At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters*. Am J Psychiatry, 2011. 168(8): p. 800-5.

32. Chuma, J. and P. Mahadun, *Predicting the development of schizophrenia in high-risk populations: systematic review of the predictive validity of prodromal criteria*. Br J Psychiatry, 2011. 199(5): p. 361-6.
33. Meyer, S.E., et al., *The psychosis prodrome in adolescent patients viewed through the lens of DSM-IV*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2005. 15(3): p. 434-51.
34. Preda, A., et al., *Treatment histories of patients with a syndrome putatively prodromal to schizophrenia*. Psychiatr Serv, 2002. 53(3): p. 342-4.
35. van Os, J., G. Kenis, and B.P. Rutten, *The environment and schizophrenia*. Nature. 468(7321): p. 203-12.
36. van Os, J., G. Kenis, and B.P. Rutten, *The environment and schizophrenia*. Nature, 2010. 468(7321): p. 203-12.
37. Cannon, T.D., et al., *Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America*. Arch Gen Psychiatry, 2008. 65(1): p. 28-37.
38. Nielsen, J. and J.A. Nielsen, *A census study of mental illness in Samso*. Psychol Med, 1977. 7(3): p. 491-503.
39. Morel, B., *Traité des maladies mentales*[*Treatise on mental diseases*]. 1860, Paris, France: Masson.
40. Kahlbaum, K., *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen*. [*The Grouping of Psychiatric Diseases and the Classification of Mental Disturbances*]. 1863, Danzig, Germany: Kafemann.
41. Hecker, E., *Die Hebephrenie: ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie*. [*Hebephrenia: a contribution to clinical psychiatry*]. Archiv für pathologische Anatomie und für klinische Medizin, 1871. 52: p. 394-429.
42. Kraepelin, E., *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Psychiatrie. 1919 (1909), Leipzig, Austria: Barth.
43. Bleuler, E., *Lehrbuch der Psychiatrie*. English translation: *Textbook of Psychiatry*. (1920) 1976, New York, NY: Arno Press.
44. Jaspers, K., *Psicopatología general*. 1996, México DF: Fondo de Cultura Económica.
45. Minkowsky, E., *La esquizofrenia: psicopatología de los esquizoides y los esquizofrénicos*. 2000, México DF: Fondo de Cultura Económica.
46. Rümke, C., *The nuclear symptom of schizophrenia and the praecox feeling*. History of Psychiatry, 1941/1990. 1: p. 331-341.
47. Colodrón, A., *La condición esquizofrénica*. 2002, Madrid: Triacastela.

48. Organization., W.H., *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. 1992, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
49. APA(American Psychiatric Association), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. 1980, Washington, DC: American Psychiatric Association.
50. Wing, J.K., J.E. Cooper, and N. Sartorius, *Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms. An Instruction Manual for the PSE and CATEGO Program*. 1974, London, UK: Cambridge University Press.
51. Peralta, V. and M.J. Cuesta, *Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions*. Psychopathology, 2000. 33(5): p. 252-8.
52. Jablensky, A., *The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects*. Dialogues Clin Neurosci, 2010. 12(3): p. 271-87.
53. Crow, T.J., *The two-syndrome concept: origins and current status*. Schizophr Bull, 1985. 11(3): p. 471-86.
54. Andreasen, N.C. and S. Olsen, *Negative v positive schizophrenia. Definition and validation*. Arch Gen Psychiatry, 1982. 39(7): p. 789-94.
55. Carpenter, W.T., Jr., D.W. Heinrichs, and A.M. Wagman, *Deficit and nondescript forms of schizophrenia: the concept*. Am J Psychiatry, 1988. 145(5): p. 578-83.
56. Liddle, P.F., *The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy*. Br J Psychiatry, 1987. 151: p. 145-51.
57. Farmer, A.E., P. McGuffin, and E.L. Spitznagel, *Heterogeneity in schizophrenia: a cluster-analytic approach*. Psychiatry Res, 1983. 8(1): p. 1-12.
58. Sham, P.C., et al., *Further exploration of a latent class typology of schizophrenia*. Schizophr Res, 1996. 20(1-2): p. 105-15.
59. Manton, K., Woodbury, MA., Tolley, DH. , *Statistical Applications Using Fuzzy Sets*. 1994, New York, NY: John Wiley.
60. Woodbury, M.A., J. Clive, and A. Garson, Jr., *Mathematical typology: a grade of membership technique for obtaining disease definition*. Comput Biomed Res, 1978. 11(3): p. 277-98.
61. Baron, M. and N. Risch, *The spectrum concept of schizophrenia: evidence for a genetic-environmental continuum*. J Psychiatr Res, 1987. 21(3): p. 257-67.
62. Kendler, K.S., M.C. Neale, and D. Walsh, *Evaluating the spectrum concept of schizophrenia in the Roscommon Family Study*. Am J Psychiatry, 1995. 152: p. 749-754.

63. Meehl, P., *Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia*. . *Psychodiagnosis: Selected Papers*. 1973, Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.
64. Chapman, L.J. and J.P. Chapman, *Scales for rating psychotic and psychotic-like experiences as continua*. *Schizophr Bull*, 1980. 6(3): p. 477-89.
65. van Os, J., 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatr Scand*, 2009. 120(5): p. 363-72.
66. Ayuso-Mateos, J.L., et al., *Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model*. *Schizophr Res*, 2006. 86(1-3): p. 194-201.
67. Sartorius, N., et al., *Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders*. *Psychol Med*, 1986. 16(4): p. 909-28.
68. Jablensky, A., *Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2000. 250(6): p. 274-85.
69. McGrath, J.J., *Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma*. *Schizophr Bull*, 2006. 32(1): p. 195-7.
70. Kennedy, D.P. and R. Adolphs, *Social neuroscience: Stress and the city*. *Nature*. 474(7352): p. 452-3.
71. Cantor-Graae, E. and J.P. Selten, *Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review*. *Am J Psychiatry*, 2005. 162(1): p. 12-24.
72. Kirkbride, J.B., et al., *Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. 63(3): p. 250-8.
73. Castle, D.J. and R.M. Murray, *The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia*. *Psychol Med*, 1991. 21(3): p. 565-75.
74. Hafner, H., et al., *Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia*. *Psychol Med*, 1993. 23(4): p. 925-40.
75. Olivares, J.M., et al., *Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia : a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain*. *Appl Health Econ Health Policy*, 2008. 6(1): p. 41-53.
76. Gustavsson, A., et al., *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011. 21(10): p. 718-79.

77. Rice, D.P. and S.L. Miller, *The economic burden of schizophrenia*. Handbook of Mental Health Economics and Health Policies. Schizophrenia. Vol. I. 1996: Willey & Sons Moscarelli M, Rupp A & Sartorius N.
78. Munkner, R., et al., *Registered criminality and sanctioning of schizophrenia patients*. Nord J Psychiatry, 2009. 63(6): p. 485-92.
79. Fazel, S., et al., *Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis*. PLoS Med, 2009. 6(8): p. e1000120.
80. Wessely, S., *The epidemiology of crime, violence and schizophrenia*. British Journal of Psychiatry 1996. 170(32): p. 8-11.
81. Humphreys, M.S., et al., *Dangerous behaviour preceding first admissions for schizophrenia*. Br J Psychiatry, 1992. 161: p. 501-5.
82. Taylor, P., *Motives for offending among violent and psychotic men*. British Journal of Psychiatry, 1985. 147: p. 491-498.
83. Juginger, J., J. Parks-Levy, and L. McGuire, *Delusions an symptom-consistent violence*. Psychiatric Services, 1998. 49: p. 218-220.
84. Munkner, R., et al., *Incipient offending among schizophrenia patients after first contact to the psychiatric hospital system*. Eur Psychiatry, 2005. 20(4): p. 321-6.
85. Krakowsky, M., P. Czobor, and J. Chou, *Course of violence in patients with schizophrenia: relationship to clinical symptoms*. Schizophrenia Bulletin, 1999. 25(3): p. 505-17.
86. Volavka, J., et al., *History of violent behaviour and schizophrenia in different cultures. Analyses based on the WHO study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders*. Br J Psychiatry, 1997. 171: p. 9-14.
87. Torrey, E.F., *Violent behavior by individuals with serious mental illness*. Hosp Community Psychiatry, 1994. 45(7): p. 653-62.
88. Agustench, C., J.M. Cabasés, and g. Psicost., *Analysis and costs of utilisation of the schizophrenia services in Navarra during the first three years of the disease beca FIS 94/1961, Navarra*. España: Universidad Pública de Navarra.
89. Awad, A.G. and L.N. Voruganti, *The burden of schizophrenia on caregivers: a review*. Pharmacoeconomics, 2008. 26(2): p. 149-62.
90. Hoang, U., R. Stewart, and M.J. Goldacre, *Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006*. BMJ. 343: p. d5422.
91. Gupta, S., P. Kulhara, and S.K. Verma, *Quality of life in schizophrenia and dysthymia*. Acta Psychiatr Scand, 1998. 97(4): p. 290-6.

92. Bengtsson-Tops, A. and L. Hansson, *Subjective quality of life in schizophrenic patients living in the community. Relationship to clinical and social characteristics.* European Psychiatry 1999. 14: p. 256-263.
93. Ponizovsky, A.M., et al., *Life satisfaction and suicidal attempts among persons with schizophrenia.* Compr Psychiatry, 2003. 44(6): p. 442-7.
94. Evans, S., et al., *The impact of mental illness on quality of life: A comparison of severe mental illness, common mental disorder and healthy population samples.* Quality of Life Research 2007. 16: p. 17-29.
95. Allebeck, P., *Schizophrenia: a life-shortening disease.* Schizophr Bull, 1989. 15(1): p. 81-9.
96. Nordentoft, M., et al., *Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study.* BMJ, 2004. 329(7460): p. 261.
97. Tiihonen, J., et al., *Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study.* BMJ, 2006. 333(7561): p. 224.
98. Brown, S., et al., *Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia.* Br J Psychiatry. 196(2): p. 116-21.
99. Tran, E., et al., *Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study.* Cancer, 2009. 115(15): p. 3555-62.
100. Tsuang, M.T., R.F. Woolson, and J.A. Fleming, *Premature deaths in schizophrenia and affective disorders. An analysis of survival curves and variables affecting the shortened survival.* Arch Gen Psychiatry, 1980. 37(9): p. 979-83.
101. Saha, S., D. Chant, and J. McGrath, *A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?* Arch Gen Psychiatry, 2007. 64(10): p. 1123-31.
102. Herrman, H.E., J.A. Baldwin, and D. Christie, *A record-linkage study of mortality and general hospital discharge in patients diagnosed as schizophrenic.* Psychol Med, 1983. 13(3): p. 581-93.
103. Osborn, D.P., et al., *Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis.* BMC Psychiatry, 2008. 8: p. 84.
104. WHO(World Health Organization), *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* 2009, Geneva: Switzerland: World Health Organization.

105. Davidson, M., *Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia*. J Clin Psychiatry, 2002. 63 Suppl 9: p. 5-11.
106. Sicouri, S. and C. Antzelevitch, *Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs*. Expert Opin Drug Saf, 2008. 7(2): p. 181-94.
107. Leucht, S., et al., *Physical illness and schizophrenia: a review of the literature*. Acta Psychiatr Scand, 2007. 116(5): p. 317-33.
108. Robson, D. and R. Gray, *Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper*. Int J Nurs Stud, 2007. 44(3): p. 457-66.
109. Laursen, T.M., et al., *Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2009. 66(7): p. 713-20.
110. Kelly, B.D., et al., *Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland*. Schizophr Res. 116(1): p. 75-89.
111. Hutchinson, G., et al., *Morbid risk of schizophrenia in first-degree relatives of white and African-Caribbean patients with psychosis*. Br J Psychiatry, 1996. 169(6): p. 776-80.
112. van Os, J. and P. Sham, eds. *Gene-environment interactions. The Epidemiology of Schizophrenia*. 2003, Cambridge University Press: Cambridge. 235-254.
113. van Os, J. and R. Murray, *Gene-environment interactions in schizophrenia. Introduction*. Schizophr Bull, 2008. 34(6): p. 1064-5.
114. Guo, S.W., *Gene-environment interaction and the mapping of complex traits: some statistical models and their implications*. Hum Hered, 2000. 50(5): p. 286-303.
115. Buchen, L., *In their nurture*. Nature, 2010. 467: p. 146-148.
116. Feinberg, A.P., *Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease*. Nature, 2007. 447(7143): p. 433-40.
117. Murray, R.M., J. Lappin, and M. Di Forti, *Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation*. Eur Neuropsychopharmacol, 2008. 18 Suppl 3: p. S129-34.
118. Cannon, M., P.B. Jones, and R.M. Murray, *Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review*. Am J Psychiatry, 2002. 159(7): p. 1080-92.
119. Verdoux, H., et al., *Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data*. Am J Psychiatry, 1997. 154(9): p. 1220-7.

120. Jones, P.B., et al., *Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort*. Am J Psychiatry, 1998. 155(3): p. 355-64.
121. Grech, A., N. Takei, and R.M. Murray, *Maternal exposure to influenza and paranoid schizophrenia*. Schizophr Res, 1997. 26(2-3): p. 121-5.
122. Selten, J.P., J. Slaets, and R. Kahn, *Prenatal exposure to influenza and schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands*. Schizophr Res, 1998. 30(1): p. 101-3.
123. Morgan, V., et al., *Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: no evidence of a major effect*. Schizophr Res, 1997. 26(1): p. 25-39.
124. Rantakallio, P., et al., *Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up*. Int J Epidemiol, 1997. 26(4): p. 837-43.
125. Dalman, C., et al., *Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects*. Am J Psychiatry, 2008. 165(1): p. 59-65.
126. Read, J., et al., *Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications*. Acta Psychiatr Scand, 2005. 112(5): p. 330-50.
127. Bendall, S., et al., *Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence*. Schizophr Bull, 2008. 34(3): p. 568-79.
128. Morgan, C. and H. Fisher, *Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review*. Schizophr Bull, 2007. 33(1): p. 3-10.
129. Schreier, A., et al., *Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years*. Arch Gen Psychiatry, 2009. 66(5): p. 527-36.
130. Elklit, A. and M. Shevlin, *Female sexual victimization predicts psychosis: a case-control study based on the Danish Registry System*. Schizophr Bull. 37(6): p. 1305-10.
131. Arseneault, L., et al., *Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study*. Am J Psychiatry. 168(1): p. 65-72.

132. Bourque, F., E. van der Ven, and A. Malla, *A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants*. Psychol Med. 41(5): p. 897-910.
133. Veling, W., et al., *Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants*. Am J Psychiatry, 2008. 165(1): p. 66-73.
134. Boydell, J., et al., *Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment*. BMJ, 2001. 323(7325): p. 1336-8.
135. Morgan, C., et al., *Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model*. Schizophr Bull, 2010. 36(4): p. 655-64.
136. Selten, J.P. and E. Cantor-Graae, *Social defeat: risk factor for schizophrenia?* Br J Psychiatry, 2005. 187: p. 101-2.
137. Wessely, S., et al., *Schizophrenia and Afro-Caribbeans. A case-control study*. Br J Psychiatry, 1991. 159: p. 795-801.
138. March, D., et al., *Psychosis and place*. Epidemiol Rev, 2008. 30: p. 84-100.
139. Pedersen, C.B. and P.B. Mortensen, *Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk*. Arch Gen Psychiatry, 2001. 58(11): p. 1039-46.
140. Andreasson, S., et al., *Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts*. Lancet, 1987. 2(8574): p. 1483-6.
141. Henquet, C., et al., *The environment and schizophrenia: the role of cannabis use*. Schizophr Bull, 2005. 31(3): p. 608-12.
142. Arseneault, L., et al., *Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study*. BMJ, 2002. 325(7374): p. 1212-3.
143. Schneider, M., *Cannabis use in pregnancy and early life and its consequences: animal models*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2009. 259(7): p. 383-93.
144. Schneider, M., *Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure*. Addict Biol, 2008. 13(2): p. 253-63.
145. D'Souza, D.C., et al., *Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction*. Biol Psychiatry, 2005. 57(6): p. 594-608.
146. Morrison, P.D., et al., *The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning*. Psychol Med, 2009. 39(10): p. 1607-16.
147. Grech, A., et al., *Cannabis use and outcome of recent onset psychosis*. Eur Psychiatry, 2005. 20(4): p. 349-53.

148. Arseneault, L., et al., *Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence*. Br J Psychiatry, 2004. 184: p. 110-7.
149. Ferdinand, R.F., et al., *Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa*. Addiction, 2005. 100(5): p. 612-8.
150. Rapoport, J.L. and N. Gogtay, *Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder*. Int J Dev Neurosci. 29(3): p. 251-8.
151. Insel, T.R., *Rethinking schizophrenia*. Nature. 468(7321): p. 187-93.
152. Amateau, S.K. and M.M. McCarthy, *A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E2*. J Neurosci, 2002. 22(19): p. 8586-96.
153. Hafner, H., et al., *[Sex differences in age of onset, symptomatology and evolution of schizophrenia]*. Sante Ment Que, 1991. 16(1): p. 77-98.
154. *Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient-sibling and sibling-control pairs*. Arch Gen Psychiatry. 68(2): p. 138-47.
155. van Os, J., C.B. Pedersen, and P.B. Mortensen, *Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis*. Am J Psychiatry, 2004. 161(12): p. 2312-4.
156. Rodríguez-Murillo, L., *Una firma genética para las enfermedades psiquiátricas complejas*. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc), 2010. 3: p. 75-8.
157. Manolio, T.A., L.D. Brooks, and F.S. Collins, *A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease*. J Clin Invest, 2008. 118(5): p. 1590-605.
158. Valiente, A., Lafuente A., Bernardo M., *Revisión sistemática de los Genomewide Association Studies (GWAS) en esquizofrenia*. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.), 2011. 4(4): p. 218---227.
159. Gershon, E.S., N. Alliey-Rodriguez, and C. Liu, *After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder*. Am J Psychiatry. 168(3): p. 253-6.
160. Purcell, S.M., et al., *Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder*. Nature, 2009. 460(7256): p. 748-52.
161. Kirkpatrick, B., *Schizophrenia as a systemic disease*. Schizophr Bull, 2009. 35(2): p. 381-2.
162. Fernandez-Egea, E., et al., *Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis*. Br J Psychiatry, 2009. 194(5): p. 434-8.
163. Sorensen, H.J., et al., *Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort*. Schizophr Res. 118(1-3): p. 41-7.

164. Woodberry, K.A., A.J. Giuliano, and L.J. Seidman, *Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review*. Am J Psychiatry, 2008. 165(5): p. 579-87.
165. Reichenberg, A., et al., *Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study*. Am J Psychiatry, 2010. 167(2): p. 160-9.
166. Malmberg, A., et al., *Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia*. Br J Psychiatry, 1998. 172: p. 308-13; discussion 314-5.
167. Jones, P., et al., *Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort*. Lancet, 1994. 344(8934): p. 1398-402.
168. Mjelle, N. and E. Kringlen, *Schizophrenia: a review, with emphasis on the neurodevelopmental hypothesis*. Nord J Psychiatry, 2001. 55(5): p. 301-9.
169. Keshavan, M.S., *Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model*. J Psychiatr Res, 1999. 33(6): p. 513-21.
170. Arnold, S.E., K. Talbot, and C.G. Hahn, *Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia*. Prog Brain Res, 2005. 147: p. 319-45.
171. Guilmatre, A., et al., *Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation*. Arch Gen Psychiatry, 2009. 66(9): p. 947-56.
172. Walsh, T., et al., *Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia*. Science, 2008. 320(5875): p. 539-43.
173. Lieberman, J.A., B.B. Sheitman, and B.J. Kinon, *Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity*. Neuropsychopharmacology, 1997. 17(4): p. 205-29.
174. Li, W., et al., *Specific developmental disruption of disrupted-in-schizophrenia-1 function results in schizophrenia-related phenotypes in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. 104(46): p. 18280-5.
175. Kaschube, M., et al., *Genetic influence on quantitative features of neocortical architecture*. J Neurosci, 2002. 22(16): p. 7206-17.
176. Arnsten, A.F., *Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function*. Nat Rev Neurosci, 2009. 10(6): p. 410-22.
177. Gottesman, II and T.D. Gould, *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. Am J Psychiatry, 2003. 160(4): p. 636-45.
178. Braff, D., N.J. Schork, and Gottesman, II, *Endophenotyping schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2007. 164(5): p. 705-7.

179. Kato, T., et al., *Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders*. Mol Psychiatry, 2005. 10(7): p. 622-30.
180. Howes, O.D. and S. Kapur, *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway*. Schizophr Bull, 2009. 35(3): p. 549-62.
181. Coyle, J.T., *Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis*. Cell Mol Neurobiol, 2006. 26(4-6): p. 365-84.
182. McGorry, P.D., et al., *Back to the future: predicting and reshaping the course of psychotic disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2008. 65(1): p. 25-7.
183. Yung, A.R. and P.D. McGorry, *Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders?* Aust N Z J Psychiatry, 1997. 31(6): p. 799-805.
184. Hafner, H., *Epidemiology of schizophrenia. The disease model of schizophrenia in the light of current epidemiological knowledge*. Eur Psychiatry, 1995. 10(5): p. 217-27.
185. Ruhrmann, S., F. Schultze-Lutter, and J. Klosterkötter, *Probably at-risk, but certainly ill--advocating the introduction of a psychosis spectrum disorder in DSM-V*. Schizophr Res. 120(1-3): p. 23-37.
186. Yung, A.R. and P.D. McGorry, *The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations*. Schizophr Bull, 1996. 22(2): p. 353-70.
187. Moller, P., *Duration of untreated psychosis: are we ignoring the mode of initial development?. An extensive naturalistic case study of phenomenal continuity in first-episode schizophrenia*. Psychopathology, 2001. 34(1): p. 8-14.
188. McGorry, P., et al., *Early intervention in psychosis: keeping faith with evidence-based health care*. Psychol Med. 40(3): p. 399-404.
189. Woods, S.W., et al., *Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study*. Schizophr Bull, 2009. 35(5): p. 894-908.
190. Schultze-Lutter, F., et al., *Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state*. Schizophr Bull. 36(1): p. 182-91.
191. Ruhrmann, S., F. Schultze-Lutter, and J. Klosterkötter, *Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia*. Pharmacopsychiatry, 2003. 36 Suppl 3: p. S162-7.
192. Simon, A.E. and D. Umbricht, *High remission rates from an initial ultra-high risk state for psychosis*. Schizophr Res. 116(2-3): p. 168-72.

193. Yung, A.R., et al., *Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up*. Schizophr Res, 2008. 105(1-3): p. 10-7.
194. Haroun, N., et al., *Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research*. Schizophr Bull, 2006. 32(1): p. 166-78.
195. Corcoran, C., D. Malaspina, and L. Hercher, *Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability: the risks of being "at risk"*. Schizophr Res, 2005. 73(2-3): p. 173-84.
196. Velthorst, E., et al., *Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis*. Schizophr Res, 2009. 109(1-3): p. 60-5.
197. Rossler, W., et al., *Sub-clinical psychosis symptoms in young adults are risk factors for subsequent common mental disorders*. Schizophr Res. 131(1-3): p. 18-23.
198. Rossler, W., et al., *Risk factors at the low end of the psychosis continuum: much the same as at the upper end?* Psychiatry Res. 189(1): p. 77-81.
199. Degenhardt, L. and W. Hall, *The association between psychosis and problematical drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being*. Psychol Med, 2001. 31(4): p. 659-68.
200. Simon, A.E., et al., *The International Study on General Practitioners and Early Psychosis (IGPS)*. Schizophr Res, 2009. 108(1-3): p. 182-90.
201. Smieskova, R., et al., *Neuroimaging predictors of transition to psychosis--a systematic review and meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev. 34(8): p. 1207-22.
202. Cohen, J.D., et al., *Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks*. J Abnorm Psychol, 1999. 108(1): p. 120-33.
203. Seidman, L.J., et al., *Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis*. Arch Gen Psychiatry. 67(6): p. 578-88.
204. Insel, T.R., *Rethinking schizophrenia*. Nature, 2010. 468(7321): p. 187-93.
205. Jablensky, A., et al., *Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study*. Psychol Med Monogr Suppl, 1992. 20: p. 1-97.
206. Buckley, P.F., et al., *Psychiatric comorbidities and schizophrenia*. Schizophr Bull, 2009. 35(2): p. 383-402.

207. APA(American Psychiatric Association), *Diagnostic criteria from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR*. 2000, Washington DC: American Psychiatric Association.
208. Strakowski, S.M., *Diagnostic validity of schizophreniform disorder*. Am J Psychiatry, 1994. 151(6): p. 815-24.
209. Zhang-Wong, J., et al., *Five-year course of schizophreniform disorder*. Psychiatry Res, 1995. 59(1-2): p. 109-17.
210. Chen, Y.R., A.C. Swann, and B.A. Johnson, *Stability of diagnosis in bipolar disorder*. J Nerv Ment Dis, 1998. 186(1): p. 17-23.
211. Taylor, M.A., *Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review*. Am J Psychiatry, 1992. 149(1): p. 22-32.
212. Bromet, E.J., et al., *Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis*. Am J Psychiatry. 168(11): p. 1186-94.
213. Chen, C.K., et al., *Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis*. Psychol Med, 2003. 33(8): p. 1407-14.
214. Faragian, S., R. Kurs, and M. Poyurovsky, *Insight into obsessive-compulsive symptoms and awareness of illness in adolescent schizophrenia patients with and without OCD*. Child Psychiatry Hum Dev, 2008. 39(1): p. 39-48.
215. Shibayama, M., *[Differential diagnosis between dissociative disorders and schizophrenia]*. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 113(9): p. 906-11.
216. Hafner, H., et al., *Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases--a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls*. Schizophr Res, 2005. 77(1): p. 11-24.
217. Hafner, H., *Schizophrenia and depression*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005. 255(3): p. 157-8.
218. Bartels, S.J. and R.E. Drake, *Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis*. Compr Psychiatry, 1988. 29(5): p. 467-83.
219. Wilk, J., et al., *Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia*. J Nerv Ment Dis, 2006. 194(6): p. 454-7.
220. O' Daly, O.G., et al., *Schizophrenia and substance abuse comorbidity: a role for dopamine sensitisation?* Journal of Dual Diagnosis, 2005. 1(2): p. 11-40.
221. Chambers, R.A., W.K. Bickel, and M.N. Potenza, *A scale-free systems theory of motivation and addiction*. Neurosci Biobehav Rev, 2007. 31(7): p. 1017-45.
222. Yucel, M., et al., *Regional brain abnormalities with long-term heavy cannabis use*. Arch Gen Psychiatry, 2008. 65(6): p. 694-701.

223. Grant, B.F., et al., *The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. J Clin Psychiatry, 2006. 67(3): p. 363-74.
224. Strakowski, S.M., et al., *Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis*. Compr Psychiatry, 1995. 36(2): p. 106-12.
225. Bayle, F.J., et al., *Clinical features of panic attacks in schizophrenia*. Eur Psychiatry, 2001. 16(6): p. 349-53.
226. Labbate, L.A., P.C. Young, and G.W. Arana, *Panic disorder in schizophrenia*. Can J Psychiatry, 1999. 44(5): p. 488-90.
227. Chen, C.Y., C.Y. Liu, and Y.Y. Yang, *Correlation of panic attacks and hostility in chronic schizophrenia*. Psychiatry Clin Neurosci, 2001. 55(4): p. 383-7.
228. Ciapparelli, A., et al., *Comorbidity with axis I anxiety disorders in remitted psychotic patients 1 year after hospitalization*. CNS Spectr, 2007. 12(12): p. 913-9.
229. Tibbo, P., et al., *Prevalence and relationship to delusions and hallucinations of anxiety disorders in schizophrenia*. Depress Anxiety, 2003. 17(2): p. 65-72.
230. Ulas, H., et al., *Panic symptoms in schizophrenia: comorbidity and clinical correlates*. Psychiatry Clin Neurosci, 2007. 61(6): p. 678-80.
231. Cutler, J.L. and S.G. Siris, *"Panic-like" symptomatology in schizophrenic and schizoaffective patients with postpsychotic depression: observations and implications*. Compr Psychiatry, 1991. 32(6): p. 465-73.
232. Fialko, L., et al., *Understanding suicidal ideation in psychosis: findings from the Psychological Prevention of Relapse in Psychosis (PRP) trial*. Acta Psychiatr Scand, 2006. 114(3): p. 177-86.
233. Fan, X., et al., *Posttraumatic stress disorder, cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia*. Psychiatry Res, 2008. 159(1-2): p. 140-6.
234. Kilcommons, A.M. and A.P. Morrison, *Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors*. Acta Psychiatr Scand, 2005. 112(5): p. 351-9.
235. Scheller-Gilkey, G., et al., *Early life stress and PTSD symptoms in patients with comorbid schizophrenia and substance abuse*. Schizophr Res, 2004. 69(2-3): p. 167-74.
236. Poyurovsky, M., et al., *Comparison of clinical characteristics, co-morbidity and pharmacotherapy in adolescent schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res, 2008. 159(1-2): p. 133-9.
237. Poyurovsky, M., J. Bergman, and R. Weizman, *Obsessive-compulsive disorder in elderly schizophrenia patients*. J Psychiatr Res, 2006. 40(3): p. 189-91.

238. Whitney, K.A., et al., *Comparative neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia with and without obsessive-compulsive symptoms*. Schizophr Res, 2004. 69(1): p. 75-83.
239. Sevincok, L. and B. Uygur, *Venlafaxine open-label treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. Aust N Z J Psychiatry, 2002. 36(6): p. 817.
240. Poyurovsky, M., et al., *Familial aggregation of schizophrenia-spectrum disorders and obsessive-compulsive associated disorders in schizophrenia probands with and without OCD*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. 133B(1): p. 31-6.
241. Sytema, S., R. Giel, and G.H. ten Horn, *Patterns of care in the field of mental health. Conceptual definition and research methods*. Acta Psychiatr Scand, 1989. 79(1): p. 1-10.
242. Perera, G., et al., *The psychiatric case register: noble past, challenging present, but exciting future*. Br J Psychiatry, 2009. 195(3): p. 191-3.
243. Perry, J.C., P.W. Lavori, and L. Hoke, *A Markov model for predicting levels of psychiatric service use in borderline and antisocial personality disorders and bipolar type II affective disorder*. J Psychiatr Res, 1987. 21(3): p. 215-32.
244. Kustner, B.M., C.R. Varo, and F.T. Gonzalez, *The goals and method of the Andalusian Case Register for Schizophrenia*. Int J Soc Psychiatry, 2002. 48(1): p. 47-57.
245. Hafner, H., *[Planning and organization of mental health services]*. Offentl Gesundheitswes, 1983. 45(2): p. 87-94.
246. Sytema, S. and P. Burgess, *Continuity of care and readmission in two service systems: a comparative Victorian and Groningen case-register study*. Acta Psychiatr Scand, 1999. 100(3): p. 212-9.
247. Tansella, M., et al., *Episodes of care for first-ever psychiatric patients. A long-term case-register evaluation in a mainly urban area*. Br J Psychiatry, 1995. 167(2): p. 220-7.
248. Shumway, M., T.L. Chouljian, and W.A. Hargreaves, *Patterns of substance use in schizophrenia: a Markov modeling approach*. J Psychiatr Res, 1994. 28(3): p. 277-87.
249. Douglass, A.B., et al., *Markovian analysis of phasic measures of REM sleep in normal, depressed, and schizophrenic subjects*. Biol Psychiatry, 1992. 31(6): p. 542-59.
250. Hafner, H., et al., *The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1998. 33(8): p. 380-6.

251. an der Heiden, W., et al., *[The Mannheim long-term study of schizophrenia. Initial results of follow-up of the illness over 14 years after initial inpatient treatment]*. Nervenarzt, 1995. 66(11): p. 820-7.
252. Moller, P. and R. Husby, *The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior*. Schizophr Bull, 2000. 26(1): p. 217-32.
253. Ienciu, M., Stoica, I., *First episode of psychosis-prodromal symptoms*. TMJ 2005, 2005. 55. No. 3: p. 276-279.
254. Lencz, T., et al., *Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia*. Schizophr Res, 2004. 68(1): p. 37-48.
255. Rubino, I.A., et al., *A comparative study of axis I antecedents before age 18 of unipolar depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Psychopathology, 2009. 42(5): p. 325-32.
256. Miller, P.M., et al., *Childhood behaviour, psychotic symptoms and psychosis onset in young people at high risk of schizophrenia: early findings from the edinburgh high risk study*. Psychol Med, 2002. 32(1): p. 173-9.
257. Helzer, J.E., H.C. Kraemer, and R.F. Krueger, *The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses*. Psychol Med, 2006. 36(12): p. 1671-80.
258. Malhi, G.S., et al., *Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations*. Bipolar Disord, 2008. 10(1 Pt 2): p. 215-30.
259. Cuesta, M.J., et al., *Controversies surrounding the diagnosis of schizophrenia and other psychoses*. Expert Rev Neurother, 2009. 9(10): p. 1475-86.
260. Gleeson, J.F., et al., *A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients*. J Clin Psychiatry, 2009. 70(4): p. 477-86.
261. Addington, J. and E. Mancuso, *Cognitive-behavioral therapy for individuals at high risk of developing psychosis*. J Clin Psychol, 2009. 65(8): p. 879-90.
262. Velligan, D.I., *Cognitive behavior therapy for psychosis: where have we been and where are we going?* Schizophr Bull, 2009. 35(5): p. 857-8.
263. Strauss, G.P., et al., *Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition-apathy and emotional expression clusters predict clinical presentation and functional outcome*. in submission.
264. Tattan, T.M. and F.H. Creed, *Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication*. Schizophr Bull, 2001. 27(1): p. 149-55.
265. Malaspina, D. and E. Coleman, *Olfaction and social drive in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2003. 60(6): p. 578-84.

266. Gur, R.E., et al., *Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures*. Schizophr Bull, 2006. 32(2): p. 279-87.
267. Henry, J.D., et al., *Emotion dysregulation in schizophrenia: reduced amplification of emotional expression is associated with emotional blunting*. Schizophr Res, 2007. 95(1-3): p. 197-204.
268. Fahim, C., et al., *Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study*. Psychiatry Res, 2005. 140(1): p. 1-15.
269. Reichenberg, A., et al., *Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders*. Schizophr Bull, 2009. 35(5): p. 1022-9.
270. Smith, M.J., D.M. Barch, and J.G. Csernansky, *Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology*. Schizophr Res, 2009. 107(1): p. 69-75.
271. Depp, C.A., et al., *Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects*. J Affect Disord, 2007. 101(1-3): p. 201-9.
272. Hill, S.K., et al., *Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression*. Am J Psychiatry, 2004. 161(6): p. 996-1003.
273. Schretlen, D.J., et al., *Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia*. Biol Psychiatry, 2007. 62(2): p. 179-86.
274. Krabbendam, L., et al., *Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review*. Schizophr Res, 2005. 80(2-3): p. 137-49.
275. Cervellione, K.L., et al., *Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. 46(7): p. 867-78.
276. Heinrichs, R.W., et al., *Cognitive performance and functional competence as predictors of community independence in schizophrenia*. Schizophr Bull. 36(2): p. 381-7.
277. McClure, M.M., et al., *Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships?* Schizophr Res, 2007. 89(1-3): p. 330-8.
278. Crumlish, N., et al., *Insight, psychopathology and global functioning in schizophrenia in urban Malawi*. Br J Psychiatry, 2007. 191: p. 262-3.

279. Crumlish, N., et al., *Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder*. Acta Psychiatr Scand, 2005. 112(6): p. 449-55.
280. Addington, D., J. Addington, and S. Patten, *Depression in people with first-episode schizophrenia*. Br J Psychiatry Suppl, 1998. 172(33): p. 90-2.
281. Peralta, V. and M.J. Cuesta, *Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: a categorical and dimensional approach*. J Affect Disord, 2008. 108(1-2): p. 71-86.
282. Carballo, J.J., et al., *Stability of childhood anxiety disorder diagnoses: a follow-up naturalistic study in psychiatric care*. Eur Child Adolesc Psychiatry. 19(4): p. 395-403.
283. INE, *Instituto Nacional de Estadística* <http://www.ine.es> 2011.
284. Addington, J., A. Chaves, and D. Addington, *Diagnostic stability over one year in first-episode psychosis*. Schizophr Res, 2006. 86(1-3): p. 71-5.
285. Amin, S., et al., *Diagnostic stability of first-episode psychosis. Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems*. Br J Psychiatry, 1999. 175: p. 537-43.
286. Amini, H., et al., *Diagnostic stability in patients with first-episode psychosis*. Australas Psychiatry, 2005. 13(4): p. 388-92.
287. Baldwin, P., et al., *Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years*. Schizophr Bull, 2005. 31(3): p. 624-38.
288. Schimmelmann, B.G., et al., *Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis*. J Clin Psychiatry, 2005. 66(10): p. 1239-46.
289. Schwartz, J.E., et al., *Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis*. Arch Gen Psychiatry, 2000. 57(6): p. 593-600.
290. Veen, N.D., et al., *Diagnostic stability in a Dutch psychosis incidence cohort*. Br J Psychiatry, 2004. 185: p. 460-4.
291. Whitty, P., et al., *Diagnostic stability four years after a first episode of psychosis*. Psychiatr Serv, 2005. 56(9): p. 1084-8.
292. Faris, R.E.L. and H.W. Dunham, *Mental disorders in urban areas 1939*, Chicago: University of Chicago.
293. Moreno Kutsner, B., *Análisis del patrón de utilización de los servicios en pacientes esquizofrénicos*. 2002, Universidad de Granada: Granada.
294. Figuerido, J.L., et al., *Predictores de rehospitalización en la esquizofrenia* Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias afines, 1997. 25: p. 217-224.

295. Tavora, A., *Diferentes modelos de atención al paciente esquizofrénico*. 1997, Universidad de Granada: Granada.
296. Vázquez, A.J., et al., *Esquizofrenia en el medio comunitario*. Revista Asociación Española de Neuropsiquiatría 1995. 15(53): p. 199-216.
297. Shepherd, M., et al., *Natural history of schizophrenia: a five-year follow up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics*. Psychological Medicine, 1989. Monograph supplement 15: p. 1-46.
298. Hafner, H., *Application of epidemiological research toward a model for the etiology of schizophrenia*. Schizophr Res, 1989. 2(4-5): p. 375-83.
299. Moreno Kustner, B., H.J. Salize, and W. Rössler, *Ficha Mannheim de contacto con los servicios comunitarios de salud mental* Archivos de neurobiología, 1997. 60(2): p. 151-161.
300. INE, *Instituto Nacional de Estadística* <http://www.ine.es> 2001.
301. Baca-Garcia, E., et al., *Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study*. Acta Psychiatr Scand, 2007. 115(6): p. 473-80.
302. DeLisi, L.E., *The significance of age of onset for schizophrenia*. Schizophr Bull, 1992. 18(2): p. 209-15.
303. Jablensky, A. and S.W. Cole, *Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation*. Br J Psychiatry, 1997. 170: p. 234-40.
304. Perala, J., et al., *Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population*. Arch Gen Psychiatry, 2007. 64(1): p. 19-28.
305. INE, *Instituto Nacional de Estadística* <http://www.ine.es> 2007
306. Ministerio de Salud y Consumo, h.w.m.e.e.e.d.F.-B., 2007
307. Hafner, H. and W. an der Heiden, *The contribution of European case registers to research on schizophrenia*. Schizophr Bull, 1986. 12(1): p. 26-51.
308. Macleod, J., et al., *Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies*. Lancet, 2004. 363(9421): p. 1579-88.
309. McMillan, K.A., et al., *Comorbidity of Axis I and II mental disorders with schizophrenia and psychotic disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Can J Psychiatry, 2009. 54(7): p. 477-86.